

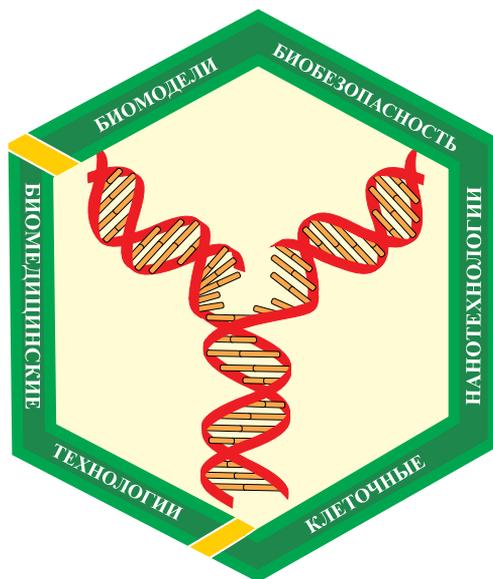
Научный журнал.

Основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий РАМН

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324
09.06.2005г.

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издания органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – март 2010 года)



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор: Н. Н. Каркищенко,
академик РАН, член-корреспондент РАМН,

Г. Д. Капаназе (к.с.-х.н., зам. главного редактора),

В. Н. Каркищенко (д.м.н., проф.),

Ю. С. Макляков (д.м.н., проф.), Е. Л. Матвеев (к.э.н., доц., ответственный секретарь),

А. Н. Мурашев (д.б.н., проф.), Г. В. Раменская (д.ф.н., проф.), А. О. Ревякин (к.б.н.),

Д. В. Сахаров (к.б.н.), Х. Х. Семенов (к.б.н.), Н. В. Станкова (к.б.н.),

Д. А. Сычев (д.м.н., проф.), Е. В. Ших (д.м.н., проф.)

Редакционный совет:

prof. Hans-W. Ackermann (Канада), prof. Iorgen Backmen (Германия), проф. Е.Е. Ачкасов, академик РАМН и РАСХН В.А.Быков, проф. Витан Влахов (Болгария), академик РАМН А.М.Дыгай, prof. Ralf Edwards (Швеция), prof. Moineao S.-F. D'Herelle (Канада), академик РАМН С.И. Колесников, академик РАМН А.А.Кубатиев, академик РАМН В.Г.Кукес, prof. Michael Orme (Великобритания), академик РАН А.И.Мирошников, академик РАН и РАМН М.А.Пальцев, академик РАМН В.И.Петров, академик РАМН К.В.Судаков, prof. Solemene Umberto (Италия), академик РАМН В.П.Фисенко, член-корр. РАМН Д.Ф.Хритинин, проф. Б.Д.Цыганков, академик РАМН В.Н.Ярыгин

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Адрес редакции:

105064, Москва

Малый Казенный пер. 5, стр. 1

matveyenkoel@mail.ru

Тел.: 561-52-64, 917-32-17

Содержание

ОБЗОРЫ

Н.Н.Каркищенко

Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков..... 6

А.И.Ташенова

Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств..... 24

РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

Д.Е.Лесовой, Н.Ю.Кузнецов, А.А.Артюхов, М.И.Штильман, С.М.Чудных

Восстановительная терапия тяжелых дефицитов мягких тканей в экспериментальной ожоговой ране с использованием гидрогелевого раневого покрытия ММ-Гель-Р..... 33

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИКЕ

С.А.Киреев, А.С.Рязанов, Н.Н.Еременко, Е.Г.Деменко

ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления 40

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А.И.Ташенова, Т.Г.Исмагилов, М.И.Савельева, В.Г.Кукес

Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего P-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля 46

С.В.Буданов

Фармакокинетические характеристики и относительная биодоступность препаратов Уробакт (ОАО «Биосинтез», Россия) и Нолицин («КРКА д.д.», Словения) 51

ПРАКТИКУМ

В.В.Смирнов, А.Ю.Савченко, Г.В.Раменская

Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4..... 56

ПРИМЕНЕНИЕ ДЖЕНЕРИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.С.Аносов, Ю.Ш.Гущина

Анализ ассортимента оригинальных и дженериковых гиполлипидемических средств, используемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом II типа..... 61

А.Н.Аносов, А.Л.Хохлов

Сравнительная оценка эффективности и безопасности фозиноприла, амлодипина и вальсартана при лечении пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой 65

| | |
|--|-----|
| А.Б.Батько, Р.А.Осешнюк Проблемы применения генериков в урологической практике..... | 68 |
| А.А.Волков Анализ эффективности ампициллина/сульбактама в сравнении с амоксициллином при внебольничных пневмониях | 70 |
| К.С.Голохваст «Генерики» биологически активных добавок на основе цеолитов..... | 72 |
| Т.А.Гуськова Оценка безопасности применения генериков в странах СНГ: проблемы и перспективы | 74 |
| Т.П.Демичева, Е.Н.Смирнова, Р.А.Зиятдинова, М.В.Барышникова Клиническая оценка эффективности препарата дибикор у больных сахарным диабетом | 77 |
| Е.А.Дербенцева, М.Л.Максимов, О.В.Дралова, Т.А.Эсаулова, Д.Ш.Дубина Антигипертензивная эффективность и нефропротективные свойства дженерика валсафорса у больных артериальной гипертензией..... | 79 |
| Е.В.Довгань, В.В.Рафальский Применение антимикробных препаратов в акушерско-гинекологической практике в Российской Федерации: бренды vs генерики | 82 |
| А.Н.Жилина, А.Л.Хохлов, Е.В.Лейнова Аторвастатин (аторис) в экономической оценке эффективности гиполипидемической терапии для коррекции атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме | 88 |
| А.З.Зурдинов, Г.А.Кулушева, А.А.Зурдинова, У.М.Тилекеева, С.Р.Молдоисаева Генерические препараты в Кыргызстане: проблемы и перспективы..... | 90 |
| Т.Д.Исмагилов Количественное определение бортезомиба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором | 93 |
| Д.В.Кондрашова, Е.В.Елисеева Оптимизация лекарственного обеспечения ожогового отделения | 95 |
| Ю.И.Кулинич Оценка эквивалентности in vitro генерических лекарственных средств кетопрофена | 97 |
| Е.В.Лейнова, Т.А.Буйдина Дженерики в практике врача-эндокринолога. Возможности консервативной терапии тиреотоксикоза в реальной клинической практике | 99 |
| И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминова, Э.М.Акмалова Сравнительная оценка влияния препаратов Короним и Норваск на некоторые показатели гемодинамики у больных с гипертонической болезнью..... | 101 |
| М.Л.Максимов, О.В.Дралова Гипотензивная и нефропротективная эффективность препарата валсафорс в лечении пациентов с артериальной гипертонией и хронической болезнью почек..... | 103 |

А.Нисрин

Определение рибавирина методом ВЭЖХ в плазме крови..... 106

М.А.Пегова, М.А.Мищенко, И.В.Гаммель, С.В.Кононова

Фармакоэпидемиологические исследования как способ анализа и оптимизации лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений..... 107

М.А.Пегова, М.А.Мищенко, И.В.Гаммель

Оценка рациональности расходования финансовых средств ЛПУ на проведение антигипертензивной терапии..... 110

О.А.Победин, Л.А.Трухачева

Сравнительный анализ фармацевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного ингаляционных препаратов на основе сальметерола и флутиказона пропионата *In vitro*..... 113

Ю.В.Прохорова, А.Л.Хохлов

Функциональная оценка эффективности терапии нормодипином у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа..... 116

А.С.Рязанов, С.А.Киреев, Н.Н.Еременко

Влияние индекса массы тела на параметры спирографии у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом..... 119

К.Т.Сампиева, Г.М.Оганова, М.Н.Ивашев, Р.Е.Чуклин, А.К.Гусейнов

Изучение эффектов некоторых аминокислот при гипоксической гипоксии..... 122

Н.Б.Сидоренкова, А.Н.Журавлева, А.В.Манукян

Клинико-экономический анализ применения некоторых генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией..... 124

Г.А.Смагулова, С.В.Крамарь, А.С.Калдыгарина, Ж.С.Жубаева

Сравнительная эффективность оригинального препарата триметазидина с модифицированным высвобождением и генерика у больных со стабильной стенокардией..... 127

А.А.Степченко, Н.Г.Филиппенко, Н.Н.Прибылова, С.В.Поветкин, О.И.Гончарова, М.П.Туточкина

Фармакоэкономическая эффективность генериков омепразола в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки..... 130

С.Ш.Судейманов, В.В.Сулима, Н.В.Кирпичникова

Оптимизация применения воспроизведенных антигистаминных препаратов II поколения, для лечения сезонного аллергического ринита у больных Хабаровского края..... 133

В.С.Удалов, А.В.Титова, С.И.Кулешова

Проблема эффективности, безопасности и качества антимикробных генерических препаратов из группы макролидов..... 136

А.Л.Хохлов, Н.Е.Николаева

Комплаентность антибактериальной терапии при острых тонзиллитах..... 139

Д.Н.Цветков, В.Г.Кукес

Антигипертензивная эффективность S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией I степени..... 142

И.В.Чембарцева, И.М.Раздорская, К.В.Данилова

Анализ приверженности пациентов к назначаемой врачами фармакотерапии стабильной стенокардии..... 144

Ю.Н.Чернов, С.А.Багищев, В.П.Логунов, Н.Ю.Гончарова

DDD-технологии и анализ использования антимикробных препаратов-генериков в многопрофильном стационаре 146

И.Е.Шохин, Е.А.Малашенко

Изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных средств глицеро-кламида 149

А.М.Шустер, И.В.Мягких

Биотехнологическая компания Генериум – бизнес по науке 151

В.Г.Кукес, С.А.Беляева

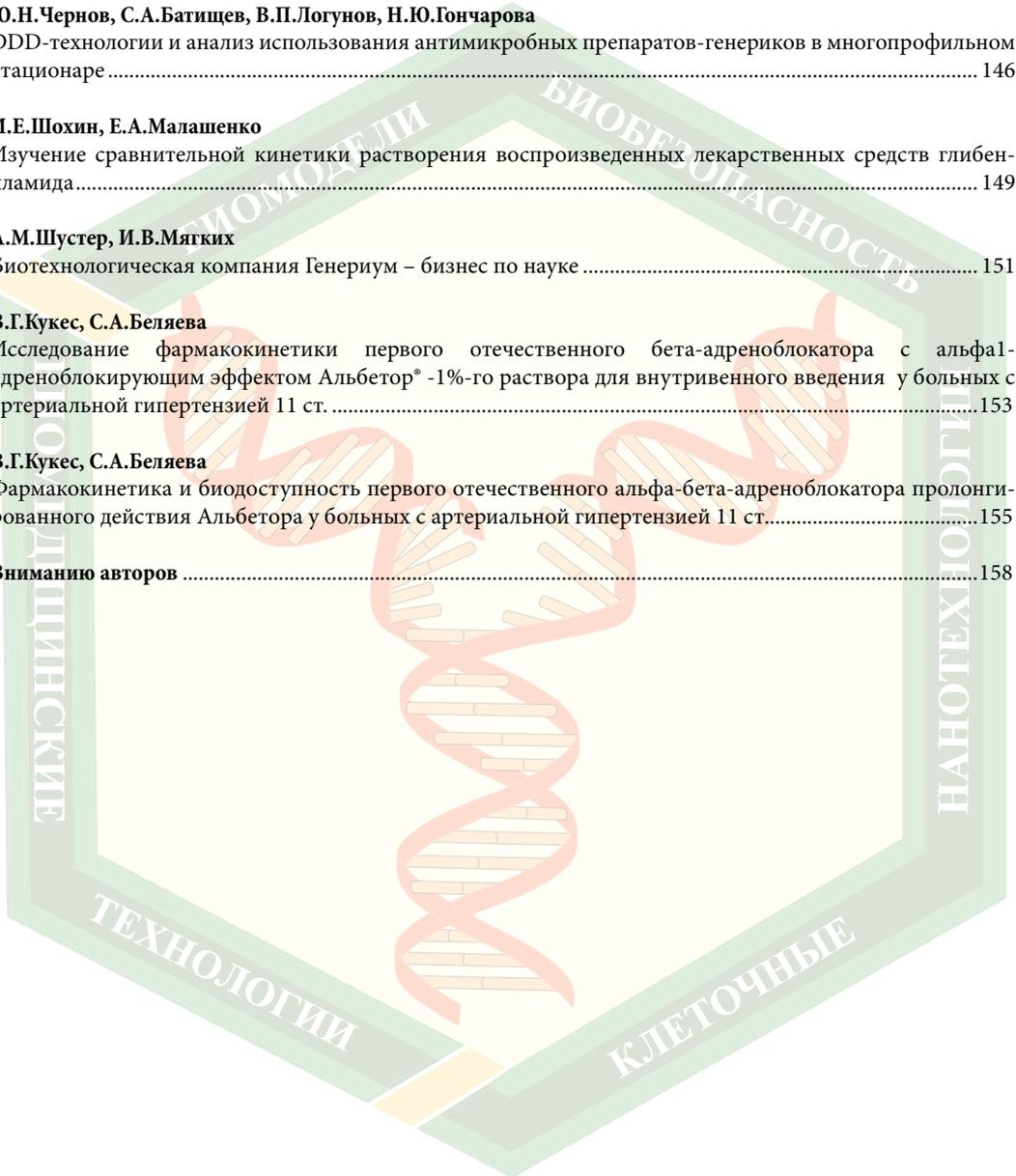
Исследование фармакокинетики первого отечественного бета-адреноблокатора с альфа1-адреноблокирующим эффектом Альбетор® -1%-го раствора для внутривенного введения у больных с артериальной гипертензией 11 ст. 153

В.Г.Кукес, С.А.Беляева

Фармакокинетика и биодоступность первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора пролонгированного действия Альбетора у больных с артериальной гипертензией 11 ст..... 155

Вниманию авторов

158





Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков

Н.Н.Каркищенко

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

*Контактная информация: Каркищенко Николай Николаевич, академик РАН, член-корреспондент РАМН, директор Научного центра биомедицинских технологий РАМН
e-mail: niknik2808@yandex.ru*

С целью оптимизации поиска новых фармакологических средств, повышающих физическую и психо-эмоциональную выносливость в режиме работы «до отказа», предложена технологическая схема скрининга среди дженериков (Мексикора, Идебенона, Эпокрин и т.д.), а также блокатора миостатина – Миобласта. Представлены результаты оптимизации процессов восстановления и управления функциональным состоянием систем организма лабораторных животных для последующей экстраполяции в подготовку спецконтингентов для силовых ведомств, спорта высших достижений, спасателей МЧС.

Ключевые слова: фармакология адаптации к предельным нагрузкам, «вторичный» скрининг дженериков, технологическая схема поиска средств улучшения выносливости и восстановления для, спасателей, спецконтингентов и спортсменов.

Фармакологическая поддержка подготовки спецконтингентов МЧС и вооруженных сил, водолазов, летчиков, восстановления и повышения физической работоспособности в спорте высших достижений ориентируется на два типа физических нагрузок: стандартные и максимальные или предельные. *Стандартные* физические нагрузки, как правило, строго дозированы и используются для оценки эффективности индивидуальных тренировок. К ним относятся Гарвардский степ-тест, велоэргометры, тредбаны и специальные тренажеры. *Максимальные* физические нагрузки выполняются с заданной интенсивно-

стью в течение определенного времени. *Предельные* нагрузки могут выполняться с использованием вышеуказанных и иных тестов, но при условии требований к их осуществлению с максимально возможной мощностью. В ряде случаев нагрузки обозначаются как запредельные и выполняются в режиме работы «до отказа». С этой целью оцениваются анаэробная и аэробная работоспособность, скоростная выносливость, максимальная напряженность, высокая динамичность и статическая интенсивность, переносимость физических и психоэмоциональных перегрузок при оптимальной координации движений [5,8].

Работы сотрудников НЦБМТ РАМН (далее Центра) позволили выявить ряд фармакологических препаратов, влияющих на работоспособность, утомляемость и восстановление физической активности лабораторных животных при нагрузках различной интенсивности, включая запредельные. Исследования выполнены с соблюдением требований биоэтической концепции, стандартизированных условий и принципов надлежащей лабораторной практики GLP (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009) и использованием гармонизированных стандартных операционных процедур [6].

В данной работе мы исходили из того, что в фармакологической коррекции предельно высокой работоспособности и выносливости могут быть использованы лишь абсолютно безопасные и не имеющие лимитирующих побочных эффектов лекарственные средства, обязательно внесенные в реестр разрешенных к применению лекарственных препаратов в Российской Федерации [2, 4, 8].

Тем не менее, вся разрешительная система в отношении фармакологических средств ориентирована на их использование при той или иной патологии, но не у здоровых людей. Угрожающие экстремальные ситуации, необходимость адаптации к новым условиям при шельфовой добыче ископаемых, полетах в стратосфере и дальнем космосе, жизненноопасным спасательным работам, возрастающих спортивных и профессиональных нагрузок требует разработки биомедицинских подходов в *фармакологии здорового человека* и междисциплинарных исследованиях [4, 7, 8].

Поиск эффективных средств повышения физических и психоэмоциональных кондиций человека может быть об-

легчен за счет *вторичного скрининга* дженериков. При грамотной постановке вопроса уже разрешенные и многолетне оцененные естественные и синтетические фармакологические препараты могут быть изучены с точки зрения их влияния на механизм адаптации при напряженных физических и психологических нагрузках и оптимизации процессов восстановления отдельных функций и систем организма. При таком подходе укорачивается цикл создания новых рецептур, снижается риск неожиданных побочных эффектов, улучшаются фармакоэкономические показатели.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ

На протяжении ряда лет сотрудниками Центра вместе с химиками, путем направленного синтеза, получены соединения, влияющие на работоспособность и адаптивные возможности организма. Поскольку процесс доклинических и клинических исследований, процедура регистрации и отработка промышленного регламента составляет ни один год (или десятилетие), в данном исследовании были выбраны лишь те аналоги лекарственных препаратов, которые разрешены для медицинского применения.

Следует подчеркнуть, что применение дженериков или оригинальных соединений по новым показаниям автоматически относит эти препараты к новому классу и, по действующей международной практике, эффективная субстанция в виде новой лекарственной формы получают другое коммерческое название.

В данной работе использованы линейные крысы WAG/GY, мини-свиньи MSY. Исследовано более 30 дженериков, здесь мы остановимся на четырех из них. Ис-

пользованные нами соединения этилметилгидроксипиридина сукцината – *Мексикор*, рекомбинантного эритропоетина – *Эпокрин* 2,3-диметокси-5-метил-6-(10-гидроксидецил) –1,4-бензохион *Идебенон* ингибитора и блокатора миостатина – *Миобласт* (коммерческое название нейтрализующего средства Муозар CSP3) исследованы нами не только в отношении новых показаний, но и на принципиально новый объект воздействия, т.е. в отношении практически здоровых, а не больных людей. Если в тексте исследованные дозы не оговорены специально, то они составляли для Мексикора – 11 мг/кг, Идебенона – 5 мг/кг, Эпокрин – 0,5 мг/кг, Миобласта – 0,1 мг/кг. Мексикор и Идебенон вводили ежедневно в течение 14 дней. Эпокрин и Миобласт – в течение 21 дня.

Не затрагивая все стороны действия препаратов, остановимся лишь на тех механизмах их действия, которые важны для их выбора в качестве кандидатов «вторичного» скрининга.

Эпокрин – рекомбинантный эритропоетин человека. Он является гликопротеидным стимулятором эритропоеза. Продукция эритропоетина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоетин и др. факторы в ответ на *гипоксию* [15, 18]. Биологическая активность эпокрин обусловлена наличием в молекуле остатков тирозина, триптофана, а также сиаловой кислоты, мембранным типом рецепции эритропоетинчувствительными клетками, изменением внутриклеточных концентраций циклических нуклеотидов, ионов калия и кальция. Эпокрин напрямую воздействует на краткосрочную и долговременную синаптическую пластичность гиппокампа и механизмы работы памяти.

Эритропоетин можно отнести к препаратам двойного действия, который, наряду со стимулирующим эффектом на активность нейронов, улучшает кровообращение ряда отделов мозга.

Идебенон имеет структурное сходство с коэнзимом Q10 (сильным митохондриальным нейтрализатором свободных радикалов), но в отличие от него обладает меньшим размером (в 5 раз), меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью. Является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи, нормализует ПОЛ, предохраняя мембраны нейронов от повреждений избыточным выбросом глутамата, ингибирует процессы апоптоза, ингибирует метаболизм арахидоновой кислоты, действуя на циклооксигеназу и липооксигеназу. Действует на серотонинергическую, холинергическую и дофаминергическую системы. Наряду с антигипоксическим и антиоксидантным эффектами, он оказывает мнемотропное и ноотропное действие. Препарат проникает через ГЭБ, распределяется в ткани мозга, где активизирует потребление глюкозы, синтез АТФ и элиминацию лактата. Улучшает кровоснабжение и оксигенацию тканей мозга.

Мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат) является донатором субстрата для цикла Кребса. Сукцинат активизирует энергосинтезирующую функцию митохондрий и приводит к конформационным изменениям белковых макромолекул синаптических мембран, вследствие чего он оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность связывания с лигандами, повышая активность

нейромедиаторов и активацию синаптических процессов. В связи с активацией сукцинатам внутриклеточного «дыхания» препарат обладает мощным антигипоксическим эффектом, эффект которого связан с влиянием на энергосинтезирующие функции митохондрий. Производные 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, к которым относится Мексикор, подавляют агрегацию тромбоцитов, вызываемую коллагеном, тромбином, АДФ и арахидоновой кислотой, ингибируют фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов, а также защищают клетки крови при механической травме. Наблюдается стабилизационная устойчивость мембран эритроцитов к гемолизу и ускорение процессов кроветворения. Механизм действия Мексикора определяют прежде всего его антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Он имеет большой спектр эффектов, малые побочные проявления и низкую токсичность. Обладает способностью потенцировать действие других центральнодействующих веществ, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов.

Миостатин – один из трансформирующих факторов роста (TGF- β) обладает способностью ограничивать рост мышечной массы и служит потенциальной мишенью для терапевтического воздействия при дегенеративных заболеваниях, травмах и других патологиях мышечной системы, особенно в спортивной медицине [14, 16, 17]. Его также называ-

ют базовым фибробластным ростовым фактором, слущивающемся с клетки, аналогично поверхностным молекулам клеточной адгезии [10, 11]. В суперсемейство ростовых факторов TGF- β входят механозависимый ростовой фактор MGF, инсулиноподобный ростовой фактор IGF, их агонисты и рецепторы [18, 19]. Активность Миостатина возрастает при экспрессии рецепторов кортикостероидов [20].

В настоящее время открыты и изучены несколько десятков ингибиторов Миостатина, которые являются генетическими или биохимическими субстанциями.

Миобласт. В ряду ингибиторов и блокаторов миостатина, наряду с Myo-029, Pheramass-tm, Pheravol-V и др., заметное место занимает Миобласт, коммерческий препарат, включающий в себя миостатин-нейтрализующую субстанцию Myozag CSP3. Миобласт участвует в нескольких механизмах блокировки эффектов миостатина, в том числе через снижение миостатиновой мРНК и за счет влияния на интерферирующие РНК к гену миостатина [14, 16], воздействия на обмен оксида азота [19] и др. Блокаторы и ингибиторы миостатина активно занимают коммерческую нишу в спорте, фитнесе, бодибилдинге и других всенародных увлечениях, хотя механизмы их влияния на работоспособность и выносливость до конца не ясны.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

Адаптационные изменения в организме человека и животных зависят от эффективности физической нагрузки и средств их коррекции. Классиче-

ские подходы к тренировочному процессу указывают, что наилучшие адаптационные изменения достигаются в диапазоне эффективных нагрузок и ослабевают в диапазонах предельных и, особенно, за предельных нагрузок. Прирост адаптационных сдвигов при предельных и за предельных нагрузках может быть достигнут с помощью фармакологических средств. В противном случае использование таких нагрузок может приводить к срыву адаптации и вызывать дезадаптацию организма.

Следует подчеркнуть, что широко популяризируемая практика использования «адаптогенов» позволяет улучшить неспецифическую адаптацию организма к неблагоприятным условиям. К классическим адаптогенам относятся препараты женьшеня, элеутерококка, левзеи, радиолы, аралии, пантокрина. Но, во-первых, они должны вводиться длительно, во-вторых, необходим подбор различных адаптогенов, имеющих общий характерный эффект по влиянию на работоспособность, протекторную активность, психоэмоциональную сферу и т.д., в-третьих, при желательности единого конечного эффекта, они непредсказуемо различаются по профилю фармакологической активности. В тоже время эффекты природных адаптогенов трактуются как «мобилизация функциональных резервов организма», хотя механизмы их действия далеки от понимания.

В отличие от классических представителей «адаптогенов», используемых преимущественно для повышения объема и интенсивности тренировочных нагрузок, выбранные нами для исследования вещества ориентированы на достижение максимальных результатов у спортсменов на этапе соревновательного процесса, а у контингентов спасате-

лей и спецназа на работу в экстремальных условиях

Выбранные нами методики использованы для проведения исследований действия препаратов на этапе за предельных или максимально переносимых физических и психоэмоциональных нагрузок, т.е. того, что находится уже за работой «до отказа».

Своей целью мы ставили задачу отработки технической схемы «вторичного» скрининга в ряду дженерических препаратов, основные показания для которых лежат совсем в иных сферах фармакотерапии. Помимо знания их фундаментальных механизмов действия, необходим выбор оптимальных и адекватных методов моделирования процессов и состояний, не менее надежных систем регистрации и контроля. В этом ключе мы и представим некоторые из полученных, в нашем Центре результаты.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Тест вынужденного плавания и отчаяния

Тест представляет собой комбинированный жесткий вид стресса с физической и эмоциональной составляющей. Тест проводился в прозрачном бассейне размером 80×80×130 см.; уровень воды 30 см; температура 24°. Плавание осуществлялось с грузом (7% от массы тела), прикрепленным к корню хвоста крыс WAG/GY. Оценкой влияния препаратов на физическую выносливость служило время плавания животного до утомления, о котором свидетельствует погружение животного на

дно. В этот момент животное быстро извлекали из воды и обсушивали. Показатели, отклоняющиеся от среднего времени более чем на 35%, исключались. Особенностью данной методики являются условия, в которых работоспособность животных в значительной мере зависит от обеспечения мышечной

активности со стороны высшей нервной деятельности. Груз слишком велик, и животные плавают на пределе своих физических возможностей, что рождает у них паническое состояние. На рис. 1 приведены данные по продолжительности плавания в тесте отчаяния, нормированные к контролю.

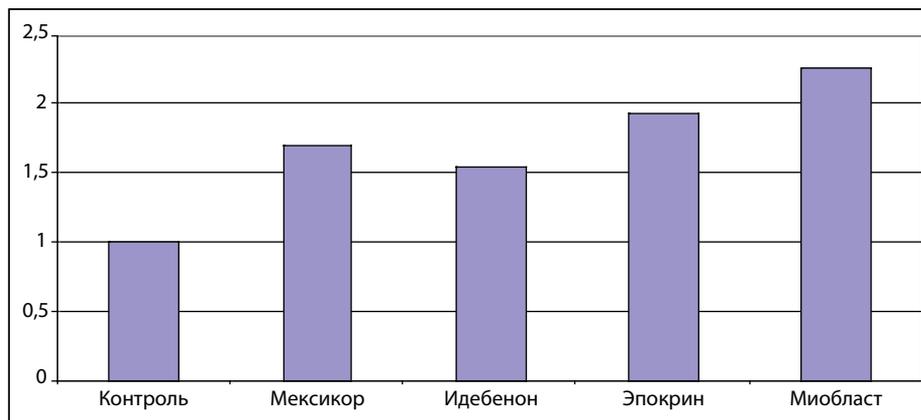


Рис. 1. Нормированные значения продолжительности вынужденного плавания крыс WAG/GY под влиянием исследованных препаратов. По оси ординат – коэффициенты, отражающие эффекты препаратов, относительно контроля.

Приведенные на рис. 1 относительные коэффициенты позволяют оценить действие Миобласта как наиболее выраженное в сравнении с другими средствами. Несколько уступает ему эффект Эпокрин, но прослеживается тенденция в значительном повышении работоспособности средств метаболического и энергизирующего действия. Так, если Миобласт существенно наращивает мышечную массу животных, то действие Эпокрин проявляется в увеличении эритроцитарной массы и, соответственно, улучшении кровоснабжения органов и тканей, особенно мышечных. Следующим по выраженности действия является Мексикор, эффекты которого можно

соотнести с его антиоксидантными и метаболическими механизмами.

Тест острой гипоксии

Цель проведения теста – сравнительное исследование антигипоксического действия фармакологических препаратов, оцениваемого по индивидуальной чувствительности крыс к острой гипобарической гипоксии. Данный тест отражает возможности организма противостоять резкому понижению давления и острой нехватки кислорода за счет мобилизации внутренних ресурсов. Тест также имеет эмоциональную составляющую. Исследование проводили на кры-

сах линии WAG/GY. В эксперименте использовали половозрелых особей обоих полов 3-х месячного возраста с массой в начале эксперимента 180 г. Каждое животное «поднималось» на критическую высоту (11,5 тыс.м) со скоростью

165м/сек. Мерой оценки чувствительности животных к острой гипобарической гипоксии служило время жизни на «высоте». В табл. 2 приведены коэффициенты эффективности защиты препаратов.

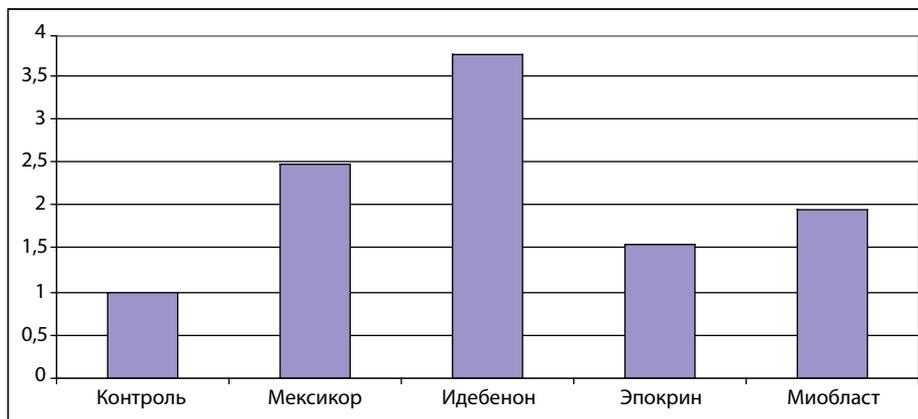


Рис. 2. Влияние исследованных препаратов на нормированные значения коэффициентов переносимости гипобарической гипоксии. По оси ординат – коэффициенты, отражающие эффекты препаратов, относительно контроля.

В отличие от теста вынужденного плавания, показатели эффектов препаратов при гипоксии наиболее выражены у Мексикора и Идебенона. Это связано с высокой антиоксидантной активностью у них и способностью усиливать внутриклеточное дыхание и энергосинтезирующие функции митохондрий. По-видимому, в эффекты этих препаратов вносят свой вклад механизмы влияния на моноаминергические системы.

Тест ROTA-ROD

Система для проведения теста представляет собой закрытую камеру размером 30×30×40 см, с отверстиями для воздухообмена, с вращающимся стержнем,

расположенным параллельно полу на высоте 15 см. Имеется возможность регулировать скорость вращения стержня от 6 до 12 об/мин. Вращающийся вал покрыт мягким пористым материалом (диаметр 7 см). Чтобы избежать прыгивания животного, пол камеры находится под электрическим напряжением (25В, 1А). С помощью теста оценивают координацию движений и физическую выносливость животного.

Продолжительность теста – 45 минут. При падении животного на пол микрофон регистрирует вокализацию животного в слышимом диапазоне. По количеству записанных эпох определяют число падений с вала. Результаты теста отражены в табл. 1.

Влияние препаратов на число падений с вращающегося стержня

| Показатель | Число падений | |
|------------|---------------|------------|
| Мексикор | Контроль | 11,33±7,7 |
| | Препарат | 14,67±7,7 |
| Идебенон | Контроль | 26,67±12,8 |
| | Препарат | 40±21,4 |
| Эпокрин | Контроль | 18,2±8,3 |
| | Препарат | 15,5±6,8 |
| Миобласт | Контроль | 15,6±7,2 |
| | Препарат | 12,1±5,4 |

Анализируя полученные результаты, следует подчеркнуть, что широко используемый тест ROTA-ROD оптимален лишь в сравнительных полиметодических исследованиях. Он более предпочтителен для оценки физической выносливости, что и наблюдалось в наших работах. Эпокрин, обеспечивающий быстрое увеличение эритроцитарной массы, и Миобласт, приводящий к резкому нарастанию мышечной массы, прекрасно экспонируется в табл. 1 в отличие от Мексикора и Ибенона

Поведенческие тесты

Система LABORAS представляет собой комплекс (до 8 клеток одновременно) для полного автоматического распознавания, регистрации и анализа поведения лабораторных грызунов, основанная на вибрации и анализе энергии. Датчики, расположенные под треугольной платформой улавливают все движения вызванные животным. Каждое из движений имеет свой собственный уникальный сигнал, который регистрируется специальной компьютерной программой. LABORAS – уникальная система, позволяющая определить большое число

естественных движений (горизонтальная и вертикальная активность, груминг, поедание корма, питье, неподвижность) и стереотипное поведение животного (жевательные движения, подергивание головой, отряхивание, поскрёбывание) без участия человека. В дополнении к этому система позволяет отслеживать предпочтительное местонахождение, максимальную скорость передвижения, среднюю скорость, пройденное расстояние, а также оценивать работоспособность, выносливость и активность животного.



Рис. 3. Компьютеризированная система автоматической оценки различных форм поведения животных.

С помощью LABORAS оценивается поведение животного в числовом выражении. Крыса помещалась в специаль-

ную клетку на платформе со свободным доступом к пище и воде. Движения животного в течение 1 часа детектировались платформой и переводились в цифровой сигнал. Определяли количественное соотношение таких форм поведения, как: движение (горизонтальная активность), неподвижность, вставание на задние лапы и умывание. Кроме этого оценивалась траектория движения животного в течение всего периода и предпочитаемое место в камере. Те же формы поведения оценивались и после инъекции выбранных препаратов. Исследование элементарных форм поведения показало,

что как в покое, так и при действии любого из тестируемых веществ животные были преимущественно спокойны и неподвижны. Сразу после физической нагрузки на фоне действия любого из изучаемых препаратов исходная неподвижность переходила в такие формы поведенческих реакций как горизонтальная активность, вставание на задние лапы и умывание. Вероятно, это связано с остаточным возбуждением двигательных центров. Результаты по процентному соотношению длительности поведенческих форм в период эксперимента представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние препаратов на различные формы поведения крыс WAG/GY

| Форма поведения | Контроль | Мексикор | Идебенон |
|---------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Горизонтальная активность | 0,13±0,13 | 2,75±1,26 | 5,23±0,49* |
| Неподвижность | 74,27±14,53* | 28,62±8,70* | 32,32±5,30* |
| Вставание на задние лапы | 0,73±0,41 | 4,85±1,90 | 18,46±2,49* |
| Умывание | 9,55±4,78 | 10,44±4,75 | 43,99±2,68* |

* – достоверно при $p \geq 0,95$

Система LABORAS позволяет пояснить, казалось бы, парадоксальную реакцию Мексикора и Идебенона по тесту ROTA-ROD. Оба эти препарата активизируют целеориентированное поведение животных, не подавляя мотивационные механизмы и системное поведение.

Ультразвуковая вокализация

С помощью комплекса SONOTRACK (Metris, Нидерланды) можно оценить функциональное состояние животных, анализируя их вокализацию в ультразвуковом диапазоне. Для записи колебаний

от 20 кГц до 90 кГц используют специальный микрофон. В ходе анализа данных можно определить количественное соотношение молчания и писка крысы, частоты, составляющие писк, и длительность каждого ультразвукового колебания в различные временные промежутки. Специальная программа представляет результаты эксперимента в трёх видах: амплитуда общего сигнала, меняющаяся во времени; спектр частот записанного сигнала во времени, цветом указывается амплитуда сонограммы в 3D-графе.

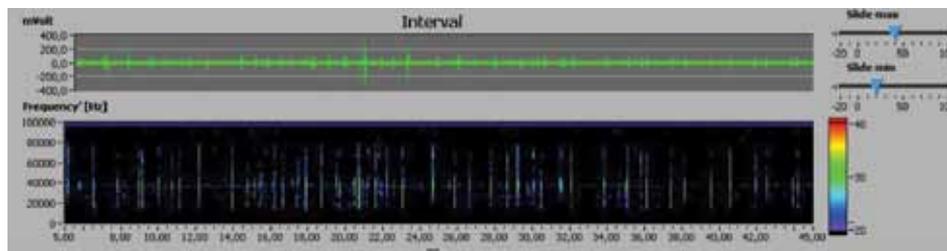
Поскольку высокочастотные колебания, не слышимые человеком, свидетель-

ствуют об эмоциональных и мотивационных изменениях лабораторных животных, SONOTRACK может применяться для исследования благосостояния животного, обнаружения болевых ощущений, изменений при действии фармакологических веществ, можно также исследовать трансгенных животных [12, 13].

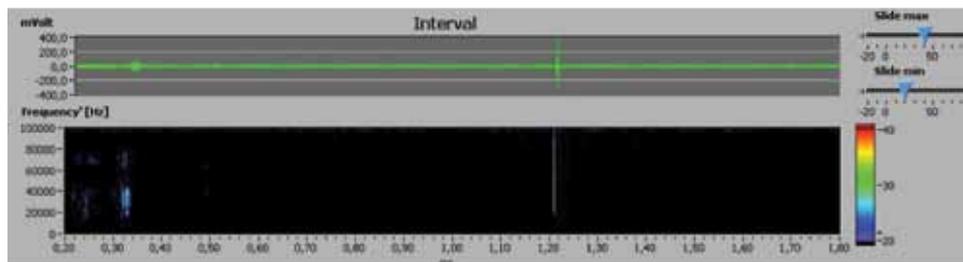
На рис. 4 представлены результаты, полученные при записи звуков в диапазоне 20-90 кГц. Выраженная физическая нагрузка по тесту ROTA-ROD отражается в сонограммах (рис.4А) мощным всплеском активности во всех диапазонах, с превалированием 26,9; 44,6 и 63,8 кГц. Для действия исследованных ве-

ществ характерна бедность спектра как при введении любого из тестируемых веществ, так и при физической нагрузке на фоне действия этих веществ. Существенные снижения средней частоты вокализации (вплоть до полного её отсутствия) наблюдались во всех диапазонах, кроме 30-60 кГц, значения которого соответствуют состоянию спокойного бодрствования. Частота вокализации в данном числовом диапазоне при действии любого из исследуемых веществ осталась практически без изменений. Средние частоты ультразвуковой вокализации отражены в табл. 3.

А



Б



В

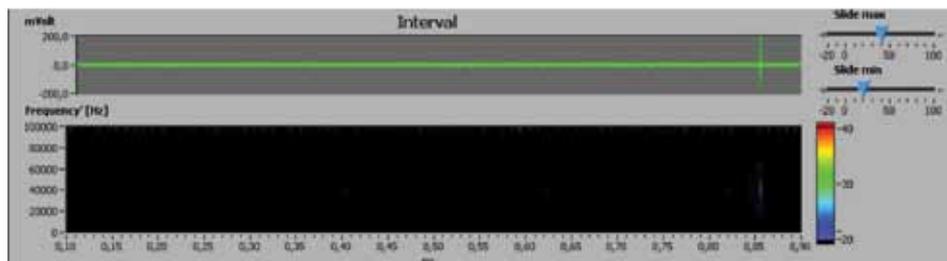


Рис. 4. Иллюстрации сонограмм ультразвуковой вокализации крыс при физической нагрузке по тесту ROTA-ROD. А – контроль (без введения препаратов), Б – через 30 минут после введения Мексипренола, В – через 30 минут после введения Идебенона.

В табл. 3 представлены интервалы нахождения медиан ультразвуковых частот. Характерно, что на разные по механизм действия (анксиолитик Мексикор и психостимулятор Идебенон) однозначно снижают частоту вокализации, хотя и в разных диапазонах. Иными сло-

вами эти препараты возвращают психоэмоциональный статус в зону комфорта, тогда как предельные физические нагрузки и болевые воздействия трансформируют частоты в диапазоне 30-60 кГц до предела 53-58 кГц.

Таблица 3

Медианы ультразвуковых частот при физической нагрузке и действии препаратов у крыс WAG/GY

| Диапазон частот, кГц | Контроль | Мексикор | Идебенон |
|----------------------|------------|-------------|------------|
| 20-30 | 26,91±2,38 | 26,511±1,50 | 23,13±0,16 |
| 30-60 | 44,65±0,61 | 40,16±2,58 | 44,33±1,98 |
| 60-80 | 63,79±0,58 | 61,36±0,83 | 61,12±1,07 |

Метод регистрации ультразвуковой вокализации является объективным и надежным инструментом оценки стрессорных воздействий на психоэмоциональную сферу животных и количественных показателей корректирующего действия нейрорепродуктивных средств.

**КОМПЬЮТЕРНАЯ
ФАРМАКО-ЭЭГ**

За неделю до начала эксперимента животных анестезировали (Zoletil 100, фирма VIRBAC-06516-CARROS, Франция, доза 55 мг/кг) и стереотаксически, в стерильных условиях эпидурально вживляли хронические электроды с антикоррозийным покрытием. Электроды располагались в симметричных точках обоих полушарий, (рис. 5-8,

Plan). Регистрацию ЭЭГ осуществляли монополярно, референтный электрод располагали в носовых костях. Все манипуляции осуществлялись в соответствии с международными нормами этического обращения с животными. Эксперименты на крысах в свободном поведении выполнены по методикам, описанным ранее [1, 2].

Запись и компьютерный анализ ЭЭГ осуществляют на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03». Анализировали изменение спектральной мощности и когерентности электрической активности мозга в стандартных физиологических диапазонах частот: дельта – 1-4 Гц, тета – 4.25-8 Гц, сигма – 8.25-13 Гц, бета – 13.25-30 Гц, гамма – 30.25-45 Гц. Эпоха анализа составляла 4 с.

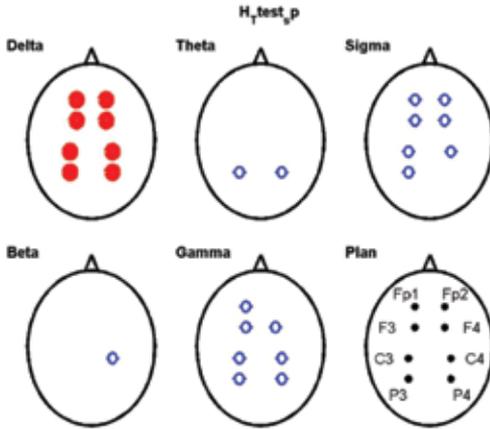


Рис. 5. Распределение мгновенных значений спектральных мощностей электрической активности (СМ ЭАМ) мозга крыс после введения Идебенона.

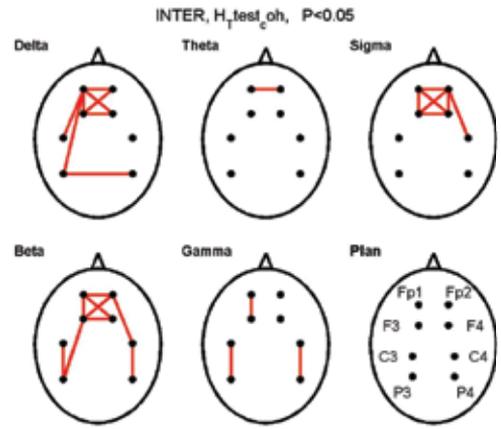


Рис. 7. Распределение функций когерентности после введения Идебенона.

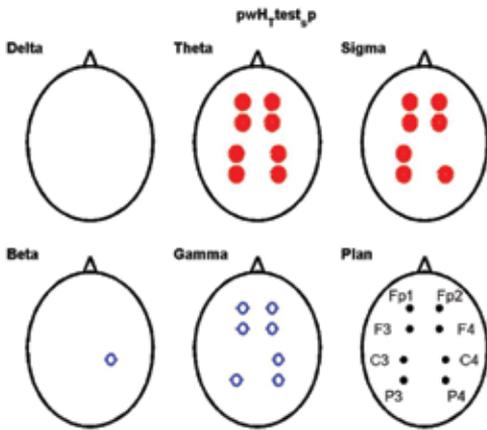


Рис. 6. Распределение мгновенных значений СМ ЭАМ мозга крыс при введении Идебенона после физической нагрузки по тесту ROTA-ROD.

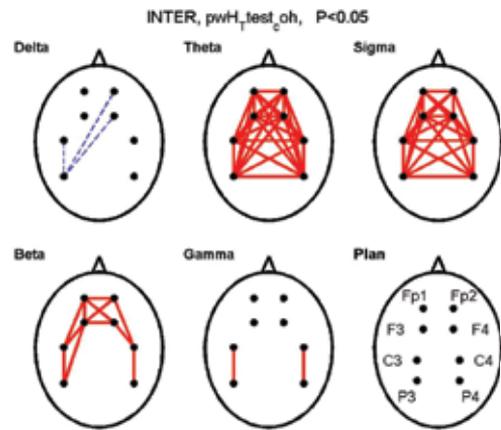


Рис. 8. Распределение функций когерентности после введения Идебенона после физической нагрузки по тесту ROTA-ROD.

Анализ изменений спектральной мощности электрической активности мозга (СМ ЭАМ) и когерентности (Ког ЭАМ) выявил разносторонние изменения в зависимости от вводимых веществ. Через 30 минут после инъекции мексикора происходило достоверное снижение СМ ЭАМ в тета- и гамма-диапазонах во всех анализируемых отведениях, в дельта-, сигма-, и бета-диапазонах. Снижение встречалось во фронтальной коре.

Повышение СМ ЭАМ происходило в дельта-диапазоне в центрально-теменной области. Изменения Ког ЭАМ происходило, главным образом, в тета-диапазоне – в сторону снижения (по всему неокортексу). В других диапазонах изменения малочисленны, диффузны и разнонаправлены. После физической нагрузки отмечалось снижение СМ ЭАМ во всех частотных диапазонах. Ког ЭАМ значительно не изменилось, если не учи-

тывать снижение межполушарных Ког ЭАМ в дельта-диапазоне. Снижение СМ ЭАМ при действии мексикора, вероятно, связано со снижением уровня сознания. Мексикор, по-видимому, как снижает уровень сознания, так и обладает противострессорным эффектом.

Через 30 минут после инъекции Идебена происходило достоверное повышение СМ ЭАМ в дельта-диапазоне по отношению к фоновым данным, в сигма- и гамма-диапазонах отмечалось снижение СМ. Изменение Ког ЭАМ выражалось в повышении сочетанности потенциалов фронтальных областей в дельта-, сигма- и бета-диапазонах. После физической нагрузки имело место повышение СМ ЭАМ в тета- и сигма-диапазонах, снижение отмечалось в гамма-диапазоне частот. Кроме этого происходило повышение Ког ЭАМ в бета-диапазоне, а в полосе 4-13 Гц повышение было по всей коре. Вероятно, действие Идебена ве-

дёт к снижению уровня функционального напряжения, вызываемого предельными физическими нагрузками.

Гематология и биохимия

Данные тесты позволяют судить об изменениях внутренней среды организма.

Анализы выполнены автоматическими системами, что исключает «субъективный фактор». Гематологические показатели определяются на анализаторах GRANIS 3 и BC-3200, биохимия – ChemWell+. Перед проведением анализов животные подвергаются пищевой депривации 12-16 часов. На основании полученных результатов можно судить о воздействии того или иного препарата на организм и оценить течение интимных процессов межклеточного обмена. Основные показатели приведены в табл. 4.

Как видно из таблицы 4, достоверные данные по гематологическим показателям наблюдаются только в группе,

Таблица 4

Влияние исследованных препаратов на гематологические и биохимические показатели крови крыс

| Показатель | Контроль | Мексикор | Идебенон | Эпокрин |
|------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| Г Е М А Т О Л О Г И Я | | | | |
| Эритроциты | 5,54±0,02 | 5,54±0,13 | 5,75±0,1 | 7,33±0,21 |
| Гемоглобин | 14,7±0,48 | 15,4±0,34 | 14,5±0,24 | 20,3±0,81 |
| Лейкоциты | 16,1±1,64 | 16,26±1,83 | 13,6±3,35 | 17,4±1,15 |
| Тромбоциты | 189±16,1 | 189±14,6 | 185±23 | 381±51,3 |
| Б И О Х И М И Я | | | | |
| АЛТ | 69,1±8,3 | 71,5±8,58 | 70,9±10,8 | 69,6±4,7 |
| АСТ | 162±19 | 140±16,4 | 155±24,1 | 146,2±10 |
| Креатинин | 39,7±15,3 | 34±9,45 | 37±11,2 | 19±3,7 |
| ЩФ | 325±63 | 255±49,5 | 283±38 | 246±20 |
| Лактат | 18±1,5 | 22,6±3,41 | 18,2±1,9 | 17±4,1 |
| Мочевина | 30±6,7 | 21,7±2,20 | 40±10,4 | 31±1,41 |
| Триглицериды | 77±11 | 89,7±9,56 | 53±7,84 | 66±3,51 |

получавшей Эпокрин. Как и следовало ожидать, увеличивается количество эритроцитов и тромбоцитов, а так же повышается гемоглобин. Достоверных отличий по биохимическим показателям не наблюдается, однако можно отметить тенденцию к уменьшению креатинина в группе «Эпокрин», уменьшение мочевины в группе «Мексикор» и увеличение мочевины в группе «Идебенон».

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА МИНИ-СВИНЬЯХ SG/Y

С целью подтверждения эффективности исследованных препаратов на работоспособность и работу «до отказа» на крупных животных, проведены исследования на мини-свиньях SG/Y.

Животных принудительно заставляли бегать по беговой дорожке (Торнео Т-203, производства Япония), до начала введения препаратов, а далее через каждые

7 дней. Измеряли артериальное давление, показатели пульса, ЭКГ, расхода калорий, время утомляемости, дистанцию. Скорость движения ленты беговой дорожки составляла – 9 км/час. Было отобрано 9 мини-свиней светлогорской популяции(самцы) живой массой $16 \pm 0,6$ кг.

Препараты животным вводили внутримышечно.

1 группа (Мексикор) – ежедневно в дозе 100 мг/кг на протяжении 7 и 14 дней.

2 группа (Идебенон) – ежедневно в дозе – 1,5 мг/кг на протяжении 7 и 14 дней.

3 группа (Эпокрин) – ежедневно в дозе – 1000 мкг/животное на протяжении 7 и 14 дней. В контрольной группе вводили физраствор.

Здесь приводятся результаты по оценке эффективности препаратов после семидневного введения для Мексикора и Идебенона и после двадцатидневного введения Эпокрин.

Таблица 5

Влияние препаратов на время и протяженность бега мини-свиней

| Препарат | Время бега, мин | Протяженность бега, м |
|----------|-----------------|-----------------------|
| Контроль | $30,5 \pm 4,1$ | 4540 ± 520 |
| Мексикор | $34,1 \pm 3,2$ | 4910 ± 380 |
| Идебенон | $36,8 \pm 3,6$ | 6020 ± 440 |
| Эпокрин | $35,1 \pm 2,8$ | 5176 ± 290 |

Анализ полученных результатов указывает на то, что Мексикор увеличивал время бега мини-свиней в режиме «до отказа» на 107,6%, тогда как преодолеваемая ими дистанция возрастала на 107,7%. Более выраженное действие оказывал Идебенон, после введения которого время бега увеличилось на 120,8%, а протя-

женность пробега возрастала на 132,6%, что говорит об увеличении интенсивности двигательной активности животных. При введении Мексикора и Эпокрин на время бега увеличивалось на 111,8% и 115,0%, соответственно, а преодолеваемая во время бега дистанция – на 108,2% и 114,0%, соответственно.

Технологическая схема скрининга дженериков

Планирование и выполнение исследований по скринингу дженериков с целью выявления тех или иных свойств требует несколько иных подходов в сравнении с первичным скринингом химических соединений. На рис. 9 представлена технологическая схема «вторичного скрининга» дженериков с целью поиска их влияния на выносливость организма при предельных и запредельных нагрузках. На основе анализа результатов клинических испытаний и мониторинга эффектов дженериков в процессе их клинического использования вырабатываются рекомендации по прогнозированию и оценке искомых эффектов. С учетом генетических полиморфизмов обосновываются генетические показания для их применения, а также оптимизируются дозы с целью уменьшения ожидаемых побочных эффектов.

Постклинические испытания, включающие фармакологические, токсикологические и иные важные тесты, преследуют цель отработки требований валидации дженериков для новых показаний. Экспериментальные исследования включают выявление новых эффектов дженериков, фармакологические и токсикологические характеристики, а также изучение возможных новых механизмов, особенно при комбинированном применении дженериков. После оценки биоэквивалентности, биодоступности, созданных новых лекарственных форм и оценки их лекарственной токсикологии, исследуемые препараты проходят клинические испытания по традиционной схеме. Особая роль в первой – четвертой фазах клинического испытания принадлежит

оценке фармакобезопасности дженериков и фармаконадзору лекарств. Жесткость контроля определяется, наряду с общепринятыми требованиями, еще и тем, что эти препараты ориентированы и предназначены для *здоровых* людей.

Существенным моментом является адекватное использование математических и компьютерных программ, алгоритмов и моделей. В прежних публикациях [2, 3] мы подробно излагали математические основы принятия решений для фармакологических средств. Одним из таких подходов является процесс распознавания на основе использования формулы полной вероятности или формулы Байеса [2]. Функция Байеса позволяет сопоставить разноразмерные количественные и качественные показатели и на их основании осуществить построение математических моделей (рис. 9).

В последнее время хорошо разработан и достаточно широко используется для создания компьютерных моделей метод Монте-Карло. Стохастический алгоритм интегрирования методом Монте-Карло применяется при наличии многих (N) биомедицинских измерений в ограничении n -мерным параллелепипедом, площадь которого S_n включает в себя все многообразие экспериментальных данных. В этом случае построение искомой модели методом Монте-Карло осуществляется по формуле $S = S_n(K/N)$, где K – число экспериментальных точек под графиком функции. Метод Монте-Карло приложим к анализу сложных биологических систем или явлений, когда иные математические приемы слишком громоздки и трудоемки, к которым относятся процедуры первичного и «вторичного» скрининга дженериков. Для метода Монте-Карло имеется хорошо разработанный математический ап-

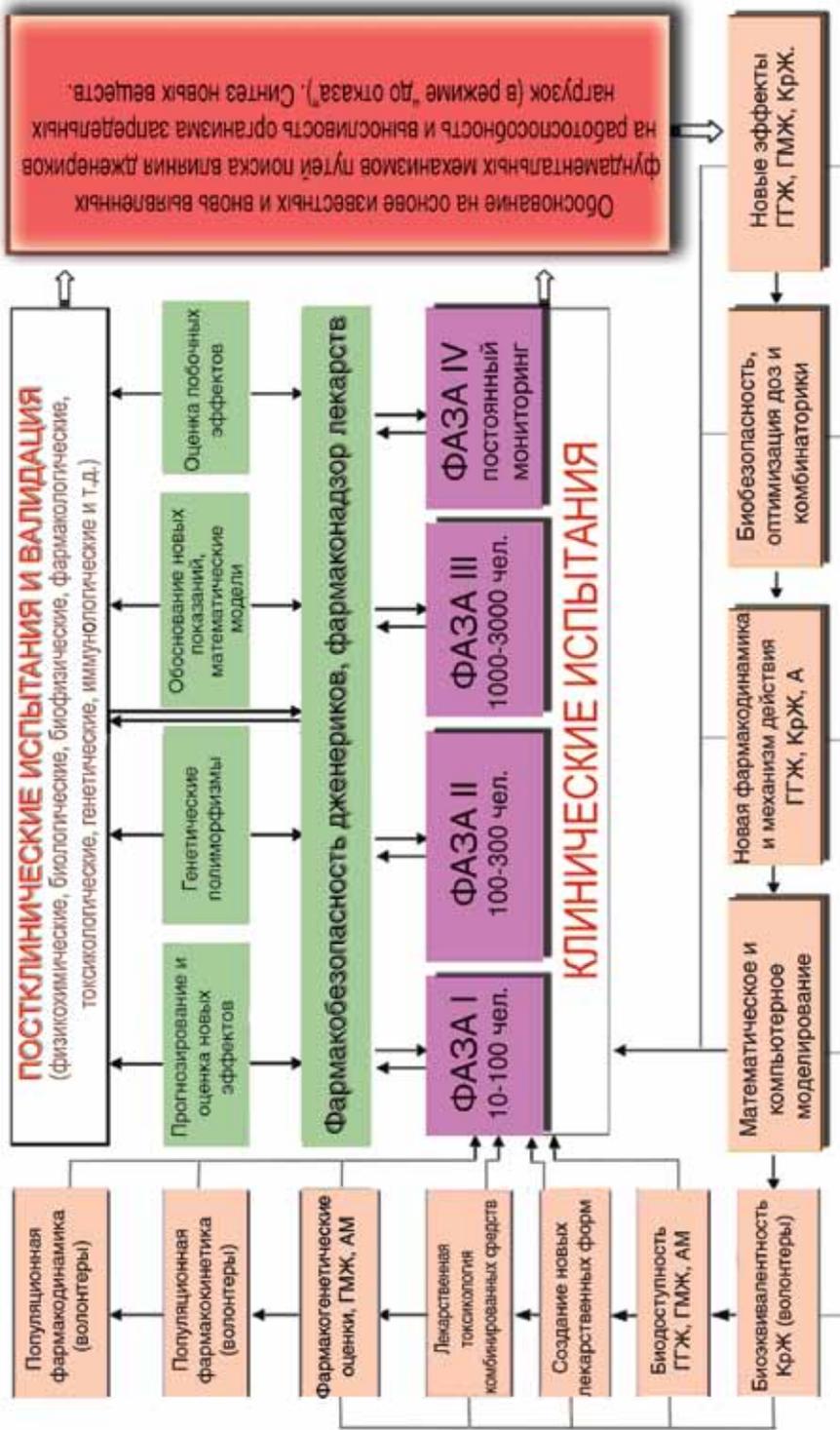


Рис. 9. Технологическая схема проведения «вторичного» скрининга дженериков.

Обозначения: ГГЖ – гетерогенные животные, ГМЖ – генетически модифицированные животные, КрЖ – крупные животные (мини-свиный, собаки), АМ – альтернативные модели.

парат и качественный продукт для компьютерной обработки.

Подобный подход имеет не только познавательное и научно ориентированное значение, но отражает один из основных принципов фармакоэкономики. Иными словами затратность подобных исследований для получения высокоэффективных средств многократно выше, чем путь первичного скрининга вновь создаваемых соединений химического, минерального или биологического происхождения. Достоинством предлагаемого подхода, как показывает наш опыт, является возможность направленного создания новых лекарственных средств на основе хорошо изученных дженериков, например, в виде наноинженерных структур и соединений [3]. Этот путь оказывается не только экономически оправданным, но и фундаментально более достойным.

Автор благодарен за корректное и качественное экспериментальное воплощение его идей С.Е.Деньгиной, Л.Ф.Казаковой, Г.Д.Капанадзе, Н.В.Касинской, Д.С.Сахарову, Х.Х.Семенову, А.О.Ревякину, А.А.Рожкову, Ю.В.Фокину. Особая благодарность Е.Л.Матвеевко за обработку и статистический анализ полученных данных.

Список литературы

1. *Думенко В.Н.* Высокочастотные компоненты ЭЭГ и инструментальное обучение. – М.: Наука, с. 29, 2006.
2. *Каркищенко Н.Н.* Альтернативы биомедицины. Т.1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. – М.: Изд-во ВПК, 2007. 319 с. Т.2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. – М.: Изд-во ВПК, 2007. 447 с.
3. *Каркищенко Н.Н.* Наноинженерные лекарства: новые биомедицинские инициативы в фармакологии // Биомедицина № 2, 2009, с. 5-27.
4. Лекарства и БАД в спорте / Под ред. *Р.Д.Сейфуллы, З.Г.Орджоникидзе* – М.: Терра, 2003.
5. *Марков Г.В., Романов В.И., Гладков В.Н.* Система восстановления и повышения физической работоспособности в спорте высших достижений: методическое пособие. – М.: Советский спорт, 2009. – 52 с.
6. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. *Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева.* – М.: Профиль–2С, 2010, 358 с.
7. *Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В.* Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. 368 с.
8. *Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г., Эмирова Л.Р., Рожкова Е.А., Сейфулла А.Р.* Мониторинг и фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих спортивную работоспособность. – М., 2005.
9. *Adler F. and Anisko J.,* The behavior of communicating: an analysis of 22 kHz call of rats (*Rattus Norvegicus*). *Amer Zool* 19, 1979, pp. 493–508.
10. Alternate Pathways For Anabolism – Mind and Muscle Forums some times, the obvious thing is not known, example, androgens down regulates myostatin. – *J Anim Sci.*2006 Apr; 84 Suppl: E140-9.
11. *Bogdanovich S., Krag T.O., Barton E.R., Morris L.D., Whitemore L.A., Ahima R.S., Khurana T.S.* Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature*, 2002, 420, 418-421.

12. *Calvino et al., 1996B. Calvino, J.M. Besson, A. Boeher and A. Depaulis*, Ultrasonic vocalization (22–28 kHz) in a model of chronic pain, the arthritic rat: effects of analgesic drugs. *NeuroReport* 7 (1996), pp. 581–584.
13. *Haney M. and Miczek K.A.*, Ultrasounds emitted by female rats during agonistic interactions: effects of morphine and naltrexone. *Psychopharmacology* 114 (1994), pp. 441–448.
14. *Kim D., Rossi J.*, RNAi mechanisms and applications. *Biotechniques*, 2008., 44, 613-616.
15. *Rhoads R.P., Johnson R.M., Rathbone C.R., Liu X., Temm-Grove C., Sheehan S.M., Hoying J.B., Allen R.E.* Satellite cell-mediated angiogenesis in vitro coincides with a functional hypoxia-inducible factor pathway/ *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296:C1321-8.
16. *Sato F., Kurakawa M., Yamauchi N., Hattori M.A.* Gene silencing of myostatin in differentiation of chicken embryonic myoblasts by small interfering RNA. *Am.J.Physiol. Cell Physiol*, 2006., 291, C538-C545.
17. *Springer Jochen; Adams Volker; Anker Stefan D. Stefan* Anker-research profile on BimedExprets Myostatin: Regulator of muscle wasting in heart Failure and treatment target for cardiac cachexia. *Circulation* 2010; 121 (3):354-6.
18. *Tatsumi R, Allen RE.* Active hepatocyte Growth factor is present in skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve*, 2004., 30:654-8.
19. *Tatsumi R., Lui X., Pulido A., Morales M., Sakata T., Dial S., Hattori A., Ikeuchi Y., and Allen R.E.* Satellite cell activation in stretched muscle and the role of nitric oxide and hepatocyte growth factor. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*, 2006., 290: C 1487-94.
20. *Yamada M, Sankoda Y, Tatsumi R, Mizunoya W, Ikeuchi Y, Sunagawa K, Allen R.E.* Matrix metalloproteinase-2 mediates stretch-induced activation of skeletal muscle satellite cells in a nitric oxide-dependent manner, *Int J Biochem Cell Biol*, 2008., 40:2183-91.

Pharmacology of adaptation processes and endurance of maximum loads in sports and operating mode «to overflowing»: the second time for generics

N.N.Karkischnko

For the purpose of optimization of search of the new pharmacological means raising physical and psycho-emotional endurance in an operating mode "to overflowing", the technological scheme of screening among generics (is offered Meksikor, Idebnon, Epokrin etc.), and also miostatin-blocker: Mioblast. For the subsequent extrapolation results of optimization of restoration and management processes of a functional condition of laboratory animals organism systems are presented to special group preparation for power departments, rescuers of the Ministry of Emergency Measures sports of the higher achievements,.

Keywords: pharmacology of adaptation to maximum loads, "secondary" generics screening, the technological scheme of search of means of improvement of endurance and restoration for sportsmen, rescuers and special troops.

Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств

А.И.Ташенова

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Ташенова Асият Имамбековна – к.м.н., доцент, соискатель филиала «Клиническая фармакология» НЦБМТ РАМН, 109240 Москва, Яузская 11, тел./факс (495) 915 58 01, e-mail: elmed@yandex.ru.

Обзор посвящен значению гликопротеина-Р в фармакокинетике лекарственных средств. Субстратами гликопротеина-Р является большое число лекарственных средств, применяемых в клинической практике. На активность гликопротеина-Р влияют различные факторы, включая межлекарственное взаимодействие и полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р. Изучение этих факторов может способствовать прогнозированию фармакологических эффектов.

Ключевые слова: фармакокинетика, транспортеры, гликопротеин-Р, фармакогенетика.

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать фармакотерапию, является одной из важнейших задач клинической фармакологии [2]. Это, прежде всего, связано с недостаточной эффективностью и безопасностью даже современных лекарственных средств (ЛС). Так, по данным разных авторов, у 10-40% пациентов применение ЛС оказывается не эффективным [19]. В тоже время, только в США ежегодно умирает около 100000 человек и более 2 миллионов госпитализируются по поводу нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [19]. Сейчас выявлено множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, ЖКТ, пече-

ни, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д. [1]. Однако из них наиболее важными являются:

- взаимодействие с другими ЛС;
- генетические факторы, которые становятся причиной от 20-95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека на ЛС.

Общепринято, что наиболее клинически значимым является влияние этих факторов на фармакокинетические процессы ЛС, функционирование которых зависит от состояния системы детоксикации ксенобиотиков, центральную роль в функционировании которой играет транспортер гликопротеин-Р [4].

Гликопротеин-Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет со-

бой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различные ксенобиотики (рис. 1), в том числе и ЛС [4]. Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных тканях организма человека. Гликопротеин-Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Гликопротеин-Р эпите-

лия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин-Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту (рис. 2). Таким образом, гликопротеин-Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков: основной функцией гликопротеина-Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм – скорейшее выведение [13].

Следует отметить, что содержание гликопротеина-Р значительно различаются у мужчин и женщин. Так, Schuetz и соавт. (1995) показано, что экспрессия гена, кодирующего гликопротеин-Р (MDR1) у мужчин в 2,4 раза превышает женщин [17]. По мнению Cummins (2002), именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин [5].

Таблица 1

Локализация и функция гликопротеина-Р (MDR1) в организме человека

| Локализация | Функция |
|---|---|
| «Внешняя» мембрана энтероцитов | «Выкачивание» из энтероцитов в просвет кишечника липофильных ксенобиотиков |
| Базолатеральная мембрана гепатоцитов | Активная секреция липофильных ксенобиотиков в желчь |
| Базолатериальная мембрана клеток проксимальных почечных канальцев | Активная секреция липофильных ксенобиотиков в мочу |
| «Внешняя» мембрана эндотелиоцитов гемато-энцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного барьеров | «Выкачивание» из эндотелиоцитов в просвет сосуда липофильных ксенобиотиков – предотвращение их проникновения в ЦНС, яичники, яички и через плаценту |

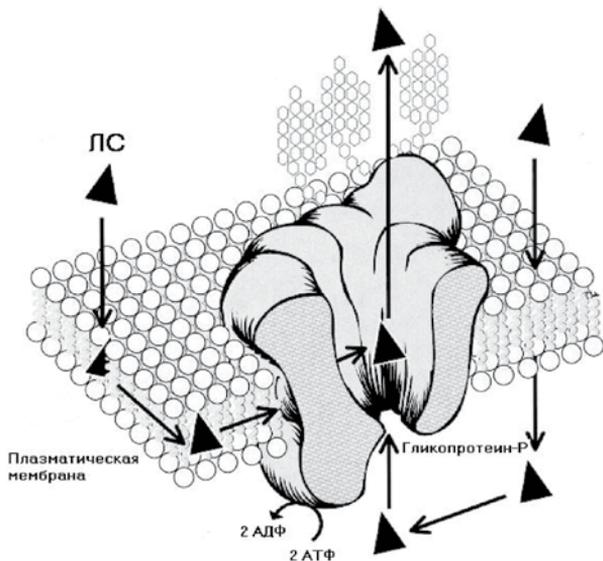


Рис. 1. Механизм функционирования гликопротеина-Р (MDR1) (по Marzolini и соавт., 2004 [14] в модификации). Примечание: ЛС – лекарственное средство, АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат.

Субстратами гликопротеина-Р являются ряд широко применяемых ЛС: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др. (табл. 2) [13, 14]. Следует отметить, что многие ЛС-субстраты гликопротеина-Р, одновременно являются субстратами СYP3A4.

Роль гликопротеина-Р в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных в качестве которых использовали «накаутных» мышей линии CF-1 с дефицитом гликопротеина-Р (mdr1). Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина-Р (дигоксина, циклоспорина, винбластина) значительно изменена у «накаутных» мышей в виде более полного всасывания, угнетения выведения в желчь и мочу, повышения

проникновения ЛС через гисто-гематические барьеры [4, 14].

Подобные же изменения фармакокинетики ЛС-субстратов гликопротеина-Р наблюдаются в организме человека при их совместном применении с ЛС, являющимися его ингибиторами (верапамил, хинидин, кетоконазол, спиронолактон, карведилол и др.). При этом отмечается увеличение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а, следовательно, увеличивается и риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (табл. 2). Например,

хинидин повышает концентрацию дигоксина в плазме, увеличивая риск дигиталисной интоксикации именно за счет угнетения активности гликопротеина-Р. Кроме того, есть данные, что ингибиторы гликопротеина-Р способны повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера для некоторых ЛС. Так, показано, что тот же хинидин способствует проникновению лоперамида (субстрат гликопротеина-Р) в ЦНС, при этом лоперамид вызывает, не характерные для него «морфиноподобные» эффекты [13].

У гликопротеина-Р имеются и индукторы (табл. 2), повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а, следовательно, и недостаточная эффективность ЛС (табл. 2) [14].

**Субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-R
(по Marzolini и соавт., 2004 [14] с дополнениями)**

| ЛС | Субстрат | Ингибитор | Индуктор |
|--------------------------------------|----------|-----------|----------|
| Амиодарон | – | √ | – |
| Амитриптиллин | √ | – | – |
| Аторвастатин | √ | √ | – |
| Бромокриптин | – | √ | – |
| Верапамил | √ | √ | – |
| Дексаметазон | √ | – | √ |
| Дигоксин | √ | – | – |
| Дилтиазем | √ | – | – |
| Дипиридомол | – | √ | – |
| Домперидон | √ | – | – |
| Зверобой продырявленный (гиперфорин) | – | – | √ |
| Интраконазол | √ | √ | – |
| Карведилол | – | √ | – |
| Кетоконазол | – | √ | – |
| Кларитромицин | – | √ | – |
| Кортизол | √ | – | – |
| Левифлоксацин | √ | – | – |
| Лозартан | √ | – | – |
| Ловастатин | √ | – | – |
| Лоперамид | √ | – | – |
| Метадон | – | √ | – |
| Метилпреднизолон | √ | – | – |
| Морфин | √ | – | √ |
| Никардипин | – | √ | – |
| Ондансетрон | √ | – | – |
| Пароксетин | √ | – | – |
| Пентазоцин | – | √ | – |
| Прогестерон | – | √ | – |
| Пропафенон | – | √ | – |
| Ранитидин | √ | – | – |
| Резерпин | – | √ | – |

| | | | |
|--------------------|---|---|---|
| Ретиноевая кислота | – | – | √ |
| Рифампин | √ | – | √ |
| Сертралин | | √ | – |
| Спарфлоксацин | √ | – | – |
| Спинолактон | – | √ | – |
| Такролимус | √ | √ | – |
| Талинолол | √ | – | – |
| Телмисартан | √ | – | – |
| Терфенадин | √ | – | – |
| Тетрациклин | √ | – | – |
| Фескофенадин | √ | – | – |
| Фенитоин | √ | – | – |
| Фенобарбитал | √ | – | – |
| Фенотиазин | – | – | √ |
| Флуоксетин | – | √ | – |
| Хлорпромазин | – | √ | – |
| Хинидин | √ | √ | – |
| Целипролол | √ | – | – |
| Циклоспорин | √ | √ | – |
| Циметидин | √ | – | – |
| Эритромицин | √ | √ | – |

В настоящее время в клинических исследованиях, активность глико-

протеина-P оценивается по фармакокинетике его специфического («маркерного») субстрата фексофенадина [13, 14].

Также фармакокинетическое взаимодействие гликопротеина-P может происходить с лекарственными растениями, что имеет определенное клиническое значение [12]. Имеются данные о том, что зверобой является мощными индукторами гликопротеина-P т.е. он способен повысить активность этого транспортного белка [4, 13]. Совместное применение препаратов зверобоя с ЛС-субстратами гликопротеина-P приводит к снижению концентрации послед-

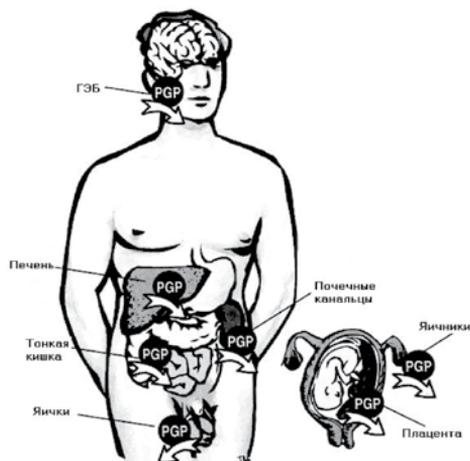


Рис. 2. Локализация гликопротеина-P (MDR1) в организме человека (по Marzolini и соавт., 2004 [14] с дополнениями).

них в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии [13]. Так, показано, что описанному механизму зверобой снижает ингибиторы ВИЧ-протеиназ индинавира и саквинавира [16]. Недавно, Dresser и соавт. (2003) была изучена фармакокинетика дигоксина у больных одновременно принимающих зверобой, оказалось что зверобой в 1.8 раз снижал концентрацию дигоксина [7]. Автор предполагает, что этот феномен также обусловлен индуцирующей способностью зверобой по отношению к гликопротеину-Р [7]. На основании экспериментальных работ высказывается предположение, что из всех компонентов зверобой ответственным за индукцию гликопротеина-Р является гиперфорин [13]. Появились данные об ингибирующем влиянии расторопши пятнистой по отношению к гликопротеину-Р, однако клиническое значение этого феномена пока не изучено. Полученные в последние годы данные говорят о том, что все новые ЛС в том числе и растительно-го происхождения должны быть изучены в плане их индуцирующего или ингибирующего влияния на гликопротеин-Р.

Однако не решен вопрос о том, на каких моделях животных проводить подобные исследования. Очевидно, что для решения этой проблемы необходимо провести исследования по сопоставлению процессов индукции и ингибирования гликопротеина-Р у животных и человека. Кроме того, не ясно влияет ли полиморфизм гена гликопротеина-Р (MDR1) на процессы индукции и ингибирования гликопротеина-Р.

Ген, кодирующий гликопротеин-Р (MDR1) обладает полиморфизмом [14]. В настоящее время активно изучается клиническое значение 4 аллельных вариантов, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой т.н. полиморфизмы одного нуклеотида (single nucleotide polymorphism). Два из них (G2677T и G2677A в 21 экзоне) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности (табл. 3). Полиморфизмы С1236Т (в 12 экзоне) и С3435Т (в 26 экзоне) локализованы в промоторной зоне гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии (табл. 3) [14].

Таблица 3

Аллельные варианты гена гликопротеина-Р (MDR1)

| Полиморфизм | Экзон | Изменения в нуклеотидной последовательности ДНК | Результат полиморфизма |
|-------------|-------|---|------------------------|
| G2677T | 21 | 2677G→T | Ala893Ser |
| G2677A | 21 | 2677G→A | Ala893Thr |
| C1236T | 12 | 1236C→T | Снижение экспрессии |
| C3435T | 26 | 3435C→T | Снижение экспрессии |

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант С3435Т, представляющий собой замену в нуклео-

тидной последовательности в положение 3435 цитозинового нуклеотида на тимидиновый. Частота аллельного варианта С3435Т значительно варьирует в различ-

ных этнических группах (табл. 4). В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом ТТ отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в 12-перстной кишке [11], в CD56+ лейкоцитах [6, 10], в почках [18]. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-Р в этих органах, и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-Р. В результате, у индивидуумов с ТТ генотипом должны обнаруживаться высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови. Так в исследовании Hoffmeyer и соавт., снижение экспрессии гена MDR1 у пациентов с генотипом ТТ, сопровождалось высокими уровнями дигоксина в плазме крови [11]. Хотя существуют работы в которых авторы не обнаружили различий в

экспрессии гена MDR1 у лиц с ТТ и СС генотипом в тонкой кишке [9, 18], костном мозге, плаценте [20], CD56+ лейкоцитах и CD34+ лейкоцитах [15]. В то же время Nakamura и соавт., изучив экспрессию гена MDR1 у 13 здоровых японцев обнаружили, что экспрессия гена MDR1 была не ниже, а выше у лиц с генотипом ТТ. Авторы предполагают, что различия во влиянии полиморфизма С3435Т на экспрессию гена MDR1 у лиц из различных этнических групп, можно объяснить дополнительным влиянием на экспрессию продуктов других генов. Противоречивые результаты исследований влияния полиморфизма С3435Т на экспрессию гена MDR1 в различных органах и тканях заставляют активно продолжать работу в этом направлении.

Распространенность аллельного варианта С3435Т широко варьирует в различных этнических группах (табл. 4) [8].

Таблица 4

Распространенность генотипов аллельного варианта С3435Т гена гликопротеина-Р (MDR1) в различных этнических группах

| | Генотип | | |
|----------------|---------|-----|-----|
| | СС | СТ | ТТ |
| Англичане | 24% | 48% | 28% |
| Немцы | 28% | 48% | 24% |
| Кенийцы | 70% | 26% | 4% |
| Афроамериканцы | 68% | 31% | 1% |
| Суданцы | 52% | 43% | 6% |
| Португальцы | 22% | 42% | 36% |
| Китайцы | 32% | 42% | 26% |
| Филиппинцы | 38% | 42% | 20% |
| Японцы | 35% | 53% | 12% |

Таким образом, актуальными являются исследования ингибирующего и индуцирующего влияния ЛС (в т.ч. и растительного происхождения) на активность гликопротеина-Р. Подобного рода исследования необходимы для прогнозирования

активности гликопротеина-Р. Подобного рода исследования необходимы для прогнозирования

ния фармакокинетических взаимодействий на уровне гликопротеина-P. При этом также актуальным является поиск моделей для изучения данного типа взаимодействий. Кроме того, результаты, полученные в исследованиях по изучению влияния полиморфизма гена гликопротеина-P (MDR1) на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, противоречивы. Выяснение значения полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеина-P для индивидуализации фармакотерапии возможно только если будут продолжены клинические исследования по изучению влияния полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику, фармакодинамику, а также эффективность и безопасность ЛС-субстратов гликопротеина-P. Необходимы также клинические исследования по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС-субстратов гликопротеина-P для пациентов в зависимости от генотипа по полиморфным маркерам гена MDR1, кодирующего гликопротеина-P.

Список литературы

1. **Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А. Каркищенко В.Н.** Фармакокинетика. Ростов-на-Дону. Феникс. 2001. 383 с.

2. **Кукес В.Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.

3. **Кукес В.Г., Шух Е.В., Сычев Д.А., Булаев В.М., Раменская Г.В.** О взаимодействии биологически активных добавок, содержащих лекарственные растения, с лечебными средствами. Вопросы питания, 2003, 72 (№5): 39-43.

4. **Ayrton A, Morgan P.** Role of transport proteins in drug absorption,

distribution and excretion *Xenobiotica* 2001;31:469-497.

5. **Cummins L.** Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 75: 56-67.

6. **Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, Eichelbaum M, Fromm MF.** MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 May;53(5):526-34.

7. **Dresser K. et al.** Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:32-43.

8. **Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I.** Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;59(4):303-12.

9. **Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K.** C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics.* 2002 Aug;12(6):451-7.

10. **Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schaeffeler E, Fischer J, Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF.** The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics.* 2001 Jun;11(4):293-8.

11. **Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U.** Functional

polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 28;97(7):3473-8.

12. **Izzo AA, Ernst E.** Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs 2001;61:2163-75.

13. **Kim RB.** Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab Rev 2002;34:47-54.

14. **Marzolini, Paus, Buclin, Kim.** Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004;75:1.

15. **Oselin K, Gerloff T, Mrozikiewicz PM, Pahkla R, Roots I.** MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Aug;17(4):463-9.

16. **Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J.** Indinavir

concentrations and St John's wort. Lancet 2000;355:547-8.

17. **Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD.** Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. J Pharmacol Exp Ther 1995;275:1011-8.

18. **Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, Fritz P, Burk O, Decker J, Alken P, Rothenpieler U, Kerb R, Hoffmeyer S, Brauch H.** Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. J Am Soc Nephrol. 2002 Jul;13(7):1847-54.

19. Silber BM in «Pharmacogenomics», Ed. **Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F.** New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.

20. **Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, Takahashi M, Kurata Y, Kigawa J, Higuchi S, Terakawa N, Otsubo K.** Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Jun;297(3):1137-43.

Transport system glycoproteina-P and pharmacokinetics of generic drugs

A.I.Tashenova

The review is devoted value glycoproteina-P in pharmacokinetics of drugs. Substrats of glycoproteina-P are the great number of the drugs applied in clinical practice. Activity glycoproteina-P is influenced by various factors, including intermedicinal interaction and polymorphism of gene MDR1, the coding glycoproteina-P. Studying of these factors can promote forecasting of pharmacological effects.

Keywords: pharmacokinetics, transporters, glycoproteina-P, pharmacogenetics



Восстановительная терапия тяжелых дефицитов мягких тканей в экспериментальной ожоговой ране с использованием гидрогелевого раневого покрытия ММ-Гель-Р

Д.Е.Лесовой¹, Н.Ю.Кузнецов², А.А.Артюхов³,
М.И.Штильман³, С.М.Чудных⁴

¹ – Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва

² – Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л.Шупика, Киев, Республика Украина

³ – Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Москва

⁴ – Российский государственный медико-стоматологический университет им. Н.А.Семашко, Москва

Основной и окончательно нерешенной проблемой комбустиологии, являются лечение пограничных и глубоких ожогов, а также замещение тканевых дефицитов. Настоящее исследование посвящено биостимуляции регенеративно репаративных процессов в ожоговой ране и новому материалу (ММ-Гель-Ф), обладающему свойствами трехмерной подложки (матрицы). Установлено, что при местном применении ММ-Гель-Ф стимулирует регенеративные и репаративные процессы, ускоряет переход фаз раневого процесса, формирование грануляционной ткани и заживление ожоговых ран с восстановлением архитектуры кожных покровов. ММ-Гель-Ф может быть рекомендован для местного лечения ожоговых ран, в том числе пограничных и глубоких, а также использован как искусственная кожа для замещения дефицитов мягких тканей.

Ключевые слова: ожог, искусственная кожа, лечение ожогов, раневой процесс.

Проблема лечения термических повреждений мягких тканей тела и устранение дефектов кожи остается одной из важнейших проблем как теоретической, так и практической медицины [8]. Ожоговые повреждения сопровождаются появлением в тканях нехарактерных в норме веществ, которые своим действием вызывают существенные изменения гомеостаза и тяжелые осложнения, как локального, так и общего характера. Локальные повреждения, в основном, обу-

словлены деструктивными изменениями тканевых структур в зоне термического повреждения и появлением перекисей, свободных радикалов, которые приводят к изменению рН среды и ингибируют репаративные процессы. Учитывая цикличность раневого процесса важно, чтобы один перевязочный материал удовлетворял всем требованиям на каждой фазе раневого процесса, а также стимулировал репаративный процесс по пути восстановления архитектуры кожи. В насто-

ящее время основным способом лечения термических поражений кожи является активная хирургическая тактика – ранняя некрэктомиа с последующей аутодермопластикой [1]. Однако при использовании этих методов летальность тяжелых остается по-прежнему достаточно высокой, что связано с высокой частотой инфекционных осложнений на фоне длительного существования ожоговых ран и невозможностью своевременного и эффективного выполнения свободной аутодермопластики из-за дефицита свободной неповрежденной кожи у больных с обширными глубокими ожогами [5]. Так же разработан и внедряется в клиническую практику метод лечения, основанный на использовании культур аллогенных фибробластов [4, 2]. Однако, такой метод лечения возможен только в фазу грануляции, требует наличия сложного оборудования и высококвалифицированного персонала, а также существенных материальных затрат, и в силу этого малодоступен для широкого повседневного клинического применения. Кроме того, используемые в данном методе культуры фибробластов малоэффективны при их использовании в виде взвеси, а проблема разработки подложки, которая могла бы быть использована для иммобилизации фибробластов и удовлетворяла бы всем предъявляемым требованиям, в настоящий момент до конца не решена.

Таким образом, весьма перспективным представляется разработка материала, который мог бы служить матрицей для роста тканей; стимулировать рост собственных клеток организма (фибробластов, кератиноцитов и т.д.) с последующим синтезом экстрацеллюлярного матрикса, обладать протекторными свойствами, способностью поддерживать местный гомеостаз, обеспечивая,

в конечном итоге, возможность выращивать ткани не *in vitro* с последующим покрытием раневого дефекта, а *in vivo* [6] непосредственно в области раневого дефекта [7].

Целью настоящего исследования было изучение влияния макропористого гидрогеля на основе модифицированного поливинилового спирта на течение фаз раневого процесса в экспериментальной ожоговой ране при ее местном лечении.

Материалы и методы

Исследование влияния раневого покрытия на основе макропористого гидрогеля поливинилового спирта было проведено на 60 нелинейных белых половозрелых крысах весом 180-200 г. Животные были разделены на две группы – контрольную (КГ) и экспериментальную с использованием покрытия из ММ-Гель-Р (ЭГ). В КГ раны крыс покрывали гидратцеллюлозной пленкой (ГЦП) [3], а в экспериментальных группах раны покрывались раневым покрытием на основе макропористых гидрогелей поливинилового спирта ММ-Гель-Р (ЭГ). Раны выполнялись под эфирным наркозом в межлопаточной области площадью 4 см² специально разработанным аппаратом, который позволяет воспроизводить результаты. Из эксперимента животные выводились на 1, 3, 7, 14, 21 сутки и через 3 месяца путем передозировки эфиром. Материалом для гистологических исследований были биоптаты раневых выделений, отпечатки ран и кожа с ранами, покрытыми раневыми покрытиями.

Повязки из ММ-Гель-Р помещались предварительно в физиологический раствор, после полного набухания геля (~2 мин.) его помещали на экспериментальную рану.

Для определения реакции тканевых структур раны на исследуемые раневые покрытия были выполнены морфологические исследования взятых участков кожи. В работе использован комплекс морфологических методов исследования (гистологические, световая микроскопия с фотографированием, цитологию и морфометрию). Гистологические исследования проведены для установления общей морфологической картины исследуемых процессов. Образцы кожи фиксировались в нейтральном формалине, а после промывания (24 часа) обезживались в растворах спиртов с восходящей концентрацией и заливались в парафин. Приготовленные срезы окрашивались гематоксилин-эозином для изучения общей морфологической картины и по методу Ван-Гизона для выявления коллагеновых волокон. Окрашенные препараты изучались при помощи микроскопа Люмам. Полученный цифровой материал был обработан статистически.

Результаты и их обсуждение

После нанесенных ран через 24 часа у животных обеих групп наблюдалось нарушение целостности эпидермиса, кровоизлияния и отек. Кровеносные сосуды гемоциркуляторного русла (ГМЦР) были наполнены. В большинстве сосудов ГМЦР наблюдался стаз форменных элементов. Дерма была денатурирована и инфильтрирована вместе с поверхностной фасцией макрофагами, лимфоцитами и сегментоядерными лимфоцитами.

На третьи сутки в цитограммах крыс КГ наблюдалось значительное количество клеточного детрита и дегенеративно измененных клеток лейкоцитарного ряда. Раны были заполнены омертвевшими тканями и гнойно-некротическими

массаами. В ранах животных ЭГ, по сравнению с животными КГ, было меньшее количество лейкоцитов, определялись макрофаги и лимфоциты. Раны очищались от омертвевших тканей и гнойно-некротических масс, начиналось формирование грануляционной ткани. Патогенная микрофлора не определялась. Мазки-отпечатки были характерными для цитогрaмм регенеративного типа.

Через 7 (рис. 1а, б, в) дней в тканевых структурах ран животных ЭГ отсутствует отек, а сформированная грануляционная ткань имела свойственное ей строение и была покрыта эпителиальным слоем. Площадь раны уменьшалась более чем в два раза. В тканевых структурах вокруг ран животных КГ сохранялась отечность, раны содержали гнойно-

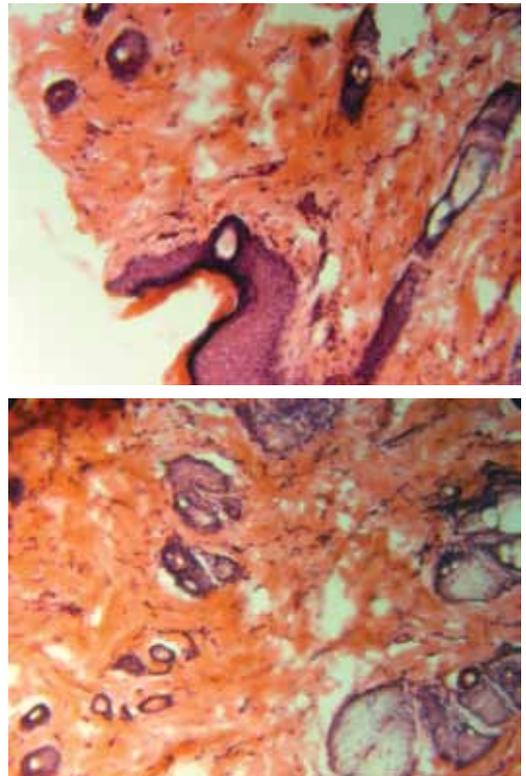


Рис. 1а и 1б. 7-е сутки, увелич. x20, окраска гематоксилин-эозин, биопсия ожоговой раны с неповрежденным участком кожи.

некротические массы. Имело место начало формирования грануляционной ткани. Морфологически определялась раневая инфекция, связанная со вторичным инфицированием ран.



Рис. 1в. Макропрепарат ожоговой раны, 7-е сутки

Через 14 суток у крыс ЭГ раны полностью заполнены новыми кожными покровами. Гистологически в границах ран проходило пролиферативные процессы, связанные с формированием гистоструктур характерных для кожи. У животных КГ наблюдалась реорганизация грануляционной ткани и эпителизация.

На 21-е (рис. 2а, б) сутки раны у всех исследуемых животных зажили. У животных ЭГ на местах бывших ран рас-

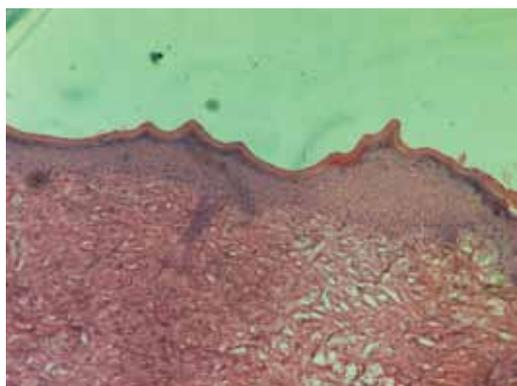


Рис. 2а. 21-е сутки, увелич. х20, окраска гематоксилин-эозин, биопсия на месте ожоговой раны.



Рис. 2б. 21-е сутки, увелич. х20, окраска по Ван-Гизону, биопсия на месте ожоговой раны.

положены сформированные кожные покровы с меньшим количеством волос, имеющие идентичный с окружающей кожей цвет и не возвышающиеся над нею. У животных КГ сформированные рубцы бледно-розового цвета, имеют гладкую поверхность, и также не возвышаются над уровнем окружающей кожи.

Нами установлено, что в первой (гнойно-некротической) фазе раневого процесса раны характеризуются высокой степенью гидратации как раневых, так и околораневых тканевых структур с нарушением локальной гемомикроциркуляции которая приводит к нарушению обменных процессов, между тем, благодаря наличию у ММ-Гель-Р хороших сорбционных свойств так же наблюдается хорошо выраженная дегидратация тканевых структур с элиминацией из ран токсинов и медиаторов воспалительного процесса.

Во второй фазе раневого процесса (фаза грануляции) раны характеризовались отсутствием перифокального отека и гиперимии. Основным заданием лечения в этот период раневого процесса является защита грануляционной ткани от механической травмы, высыхания, профилактика повторного инфицирования и стимуляция регенеративно-

репаративных процессов. Используемый нами гидрогелевый материал полностью отвечал этим требованиям.

В третьей фазе раневого процесса используемый гидрогелевый материал обеспечил реорганизацию грануляционной ткани, направленную на формирование гистоструктур, характерных для нормальной кожи (рис. 3а, б, в через 3 мес.), имеющей гладкую поверхность и не возвышающейся над окружающими участками неповрежденной кожи.

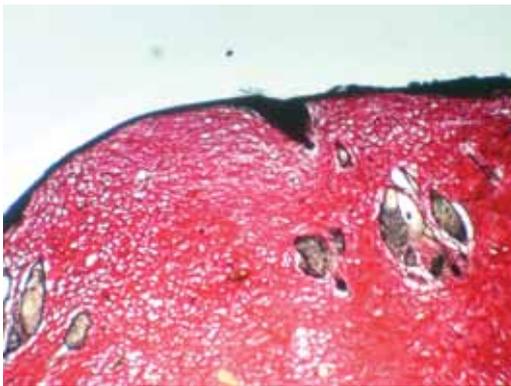
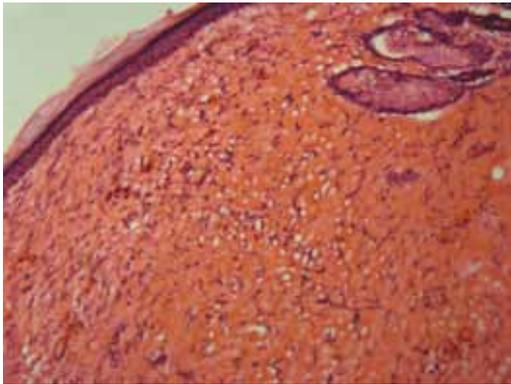


Рис. 3а и 3б. 7-е сутки, увелич. x20, окраска гематоксилин-эозин 3 месяца, увелич. x20, окраска гематоксилин-эозин, биопсия на месте ожоговой раны.

Все выше изложенное дает возможность утверждать, что исследуемый материал на основе макропористых гидрогелей модифицированного поливинилового спирта отвечает современным тре-



Рис. 3в. 3 месяца, увелич. x20, окраска по Ван-Гизону, биопсия на месте ожоговой раны.

бованиям к местному лечению ран. Он защищает тканево-клеточные структуры ран от негативного влияния окружающей среды (реинфицирование, высыхание, влажности, механической травмы) в течение всего времени лечения; не вызывает местных раздражительного, цитостатического, цитотоксического и аллергического воздействий; обеспечивает исчезновение боли и условия для скорейшего перехода одной фазы раневого процесса ко второй фазе; купирует раневое перифокальное воспаление; поддерживает жизнеспособность поврежденных тканей; восстанавливает функцию сосудов ГМЦР; направленную стимуляцию и регуляцию репаративных процессов с обеспечением оптимальных условий для формирования новой кожи; он легко накладывается и снимается не вызывая кровотечений.

Также необходимо отметить, что, на сегодняшний день, исследуемый материал является единственным материалом, который может быть использован во всех трех фазах раневого процесса, что, в сочетании с быстрым заживлением ран, способно снизить количество необходимых для лечения койко-дней, тем самым, сокращая стоимость лечения. Кроме того, при использовании данного ма-

териала отсутствует необходимость в оперативном вмешательстве по поводу некрэктомии и аутодермопластики, а так же назначении пациенту противовоспалительных и обезболивающих препаратов, что так же благоприятно сказывается на стоимости лечения, а, кроме того, и на психологическом статусе пациента.

Выводы

1. Используемый гидрогелевый материал в первой фазе раневого процесса на протяжении первых 2-3 суток обеспечил нормализацию общего состояния и клинические показатели у экспериментальных животных, а так же ликвидацию перифокального отека и очищения раны от гнойно-некротических масс и полную их санацию.

2. Во второй и третьей фазах раневого процесса гидрогелевый материал в 2-2,5 раза ускорил реорганизацию грануляционной ткани в кожу и ускорил сроки заживления ран и в 98,5% исключил повторное инфицирование.

Список литературы

1. **Акопян С.Р.** Ранние некрэктомии с одномоментной кожной пластикой при лечении глубоких ожогов // Скорая мед. помощь. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 139–140.

2. **Будкевич Л.И.** 10-летний опыт применения культивированных аллофибробластов человека при лечении детей с глубокими ожогами // Мат. XX з'їзду хїрургів України. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 636–639.

3. **Кризина П.С.** Особенности пербїгу запального процесу в інфікованих ранах при застосуванні для покриття їх поверхні гідратцелюлозною плівкою та АВВМ-"Дніпро"-МП // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, No 1. – С. 173-176. 4. А. с. No 1491483 СССР.

4. **Матчин Е.Н., Потапов В. П., Огольцова В.А., Кузько Ю.Н.** Клинико-гистологические результаты кожной аутопластики традиционными методами и с использованием клеточной культуры фибробластов // В кн.: Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных аллофибробластов. Международный симпозиум. Саратов, 1998, с.25.

5. **Петрачков С.А.** Анализ результатов оперативного лечения при ограниченных ожогах IIIб степени // Сб. науч. тр. II Съезда комбустиологов России. – М., 2008. – С. 173.

6. **Dutta R.C., Dutt A.K.** Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications // Biotechnology Advances. Vol. 27, Issue 4, July-August 2009, Pp. 334-339.

7. **Gogolewski S., Pennings A.J.** An artificial skin based on biodegradable mixtures of polylactides and polyurethanes for full-thickness skin wound covering // Makromol. Chem. Rapid. Commun. 1983; 4: 675-80.

8. **Hove L.M.** Epidemiology of burns in Bergen, Norway // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 226–229.

Regeneration and reparative therapy of deep soft tissue debris in experimental burns with MM-Gel-F application as hydrogel artificial skin

D.E.Lesovoy, N.Yu.Kuznetsov, A.A.Artukhov, M.I.Shtilman, S.M.Chudnich

The basic and the definitively not solved problem in combustiology are treatment of boundary and deep burns, and the replacement of tissue debris. The aim of this study was to stimulate regenerative and reparative processes in a burn wound and to fabricate an artificial skin for the development of a new treatment for burns. It was found that at the local application of MM-Gel-F are stimulated regenerative and reparative processes, transition of phases wound process, formation granulation tissue and healing of burn wounds with restoration of architecture of integuments is accelerated. The MM-Gel-F can be recommended for local treatment of burn wounds including boundary and deep and as it is used as an artificial skin for replacement of deficiencies of soft tissue.

Key words: burn, artificial skin, treatment of burns, wound process.



ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления

С.А.Киреев¹, А.С.Рязанов², Н.Н.Еременко², Е.Г.Деменко²

¹ – Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

² – Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Присоединение метаболического синдрома к хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) изменяет классическую картину течения основного заболевания. Что параметры функции внешнего дыхания зависят от значения индекса массы тела. Авторами было выявлено, что наиболее выраженные патологические сдвиги в показателях системного воспаления обнаружены у больных с ассоциированной патологией ХОБЛ и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ХОБЛ, метаболический синдром, индекс массы тела, интерлейкины, фактор некроза опухоли.

В современном обществе к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени ВОЗ относит хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (Чучалин А.Г., 2008). Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ выйдет на 3-е место среди всех причин смерти (Mannino D.M., 2007).

На сегодняшний день согласно данным ВОЗ, распространенность метаболического синдрома приобрела характер пандемии: избыточная масса тела или ожирение зарегистрированы у 1.7 млрд. человек, т.е. приблизительно у 30% жителей планеты. У лиц с сахарным диабетом или с нарушением толерантности к глюкозе частота метаболического синдрома достигает 84% (Григорян О.Р., 2006). В Российской Федерации избыточную массу тела имеют не менее 30%

населения, и 25% людей страдают ожирением (Сорвачева Т.Н. и соавт., 2006).

В последние годы особенно активно развиваются исследования системных эффектов при ХОБЛ, когда у больных ХОБЛ уже появляются признаки заболевания сердечно-сосудистой системы и признаки метаболического синдрома (Чучалин А.Г., 2008).

Внимание ученых в последнее время было обращено на исследование природы метаболического синдрома у категории больных с ХОБЛ. Доминирующим фенотипом при ХОБЛ является эмфизематозный, кахектический тип. В противоположность данной клинической форме, стали выделять группу больных с метаболическим синдромом. Для этого фенотипа характерна высокая частота встречаемости сердечно-сосудистых заболе-

ваний. Другой особенностью является то, что у этой категории больных в ночной период часто регистрируется остановка дыхания. В период апноэ значительно понижается сатурация крови кислородом. В ответ на расстройства транспорта кислорода формируется эритроцитоз, за которым возрастает вязкость крови и склонность к образованию тромбов (Чучалин А.Г., 2008).

Известно, что различные коморбидные состояния могут иметь более отчетливое влияние на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ, чем непосредственно нарушение бронхиальной проходимости и редукция легочной функции (Sin D.D. et al., 2006; Mannino D.M. et al., 2008). Об этом свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, согласно которым основной причиной смерти пациентов с документированной ХОБЛ являются не респираторные заболевания (Mannino D.M. et al., 2006a, b; McGarvey L.P. et al., 2007). Так, наиболее часто (25% случаев) пациенты с ХОБЛ погибали от сердечно-сосудистых причин (Березин А.Е., 2009).

Некоторые авторы отмечают, что ХОБЛ можно рассматривать как независимый маркер некоторых компонентов метаболического синдрома, таких как снижение толерантности к углеводам или сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия или редукция минеральной плотности костной ткани (Hjalmarsen A. et al., 1996).

Известно, что сахарный диабет типа 2 часто ассоциируется не только с артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (Walker C.G. et al., 2007), но и с редукцией легочной функции и снижением ОФВ1 (Litonjua A.A. et al., 2005), ухудшая клиническую

картину и эволюцию ХОБЛ (Poulain M. et al., 2006).

Известно, что продолжительность жизни больных ХОБЛ коррелирует с индексом их массы тела (ИМТ). Так, Schols et al. в своем исследовании показали, что продолжительность жизни при ИМТ менее 20 в два раза ниже, если сравнить с группой больных, у которых ИМТ более 29 (Чучалин А.Г., 2008).

С другой стороны, избыточная масса тела имеет непосредственное отношение к развитию хронического бронхита. У тучных, мало двигающихся людей с ИМТ > 30 отмечается высокое стояние диафрагмы, что затрудняет легочную вентиляцию, нормальное продвижение воздуха по бронхолегочной системе, уменьшается глубина дыхания и ухудшается мукоцилиарный клиренс.

Кроме того, известно, что жировая ткань, как эндокринный орган, секретирует лептин – гормон, регуляторные белки – липопротеинлипазу, аполиппротеин Е, транспортный белок, цитокины, поддерживающие субклиническое воспаление, компоненты свертывающей системы крови, системы комплемента, а так же белок, стимулирующий этерификацию жирных кислот в адипоцитах.

Ключевым звеном, связывающим ХОБЛ и компоненты метаболического синдрома, является развитие системного субклинического воспаления (Невзорова В.А. и соавт., 2008; Dahl M. and al., 2007). При развитии чрезмерного по интенсивности или продолжительности воспалительного ответа теряется его физиологическая функция, что ведет к напряженной работе эндокринной системы с выбросом в кровь огромных концентраций гормонов, нейромедиаторов, активации цитокиновых механизмов с дисбалансом в системе про- и противовоспалительных процессов.

тельных цитокинов, депо которых является жировая ткань (Попова Т.П., 2009).

Целью нашего исследования было изучить особенности клинического течения и лабораторных проявлений системного воспаления при сочетании ХОБЛ и метаболического синдрома в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы

Нами было обследовано 140 мужчин. Все пациенты были информированы о проведении исследования и выразили свое согласие. Средний возраст обследованных составил $51,2 \pm 5,3$ лет. Индекс массы тела (BMI, body mass index) определялся по формуле: $BMI = m/h^2$, где M – масса тела (кг), а h – рост (м), возведенный в квадрат. Средний показатель ИМТ составил – $5,9 \pm 5,3$ кг/м². Оценка массы тела и степени ожирения проводилась по классификации ВОЗ (1997): нормальная масса тела – ИМТ 19-24,9 кг/м²; избыточная масса тела – ИМТ 25-29,9 кг/м²; ожирение I степени – ИМТ 30,0-34,9 кг/м², II степени – ИМТ 35,0-39,9 кг/м², III степени – ИМТ $\geq 40,0$ кг/м².

81 пациент соответствовал критериям диагноза ХОБЛ (GOLD, пересмотр 2008 г). Длительность заболевания в среднем составляла $10,3 \pm 3,8$ лет. Стаж курения – $0,7 \pm 9,8$ пачка/лет. 39 пациентов соответствовали диагнозу метаболический синдром, который верифицировали согласно классификации ВНОК (2008 г.).

Все пациенты были разделены на группы: 1 группа – с изолированным течением ХОБЛ (без ожирения, ИМТ 19-24,9 кг/м²) и 2 группа – сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²).

Клиническое обследование выявило наличие однотипных жалоб, но разной

степени выраженности и частоты в группах наблюдения. Одышка и кашель были ведущими симптомами у больных ХОБЛ во всех группах. Однако в 1-й группе пациентов преобладали жалобы на сухой кашель (31,1%), или на кашель со скудным выделением мокроты (61,7%), носящий слизистый характер (54,9%), а во 2-й группе пациентов основными жалобами были: продуктивный кашель (83,9%), обильное (26,9%) отхождение слизистогнойной мокроты (38,9%) – различия статистически значимы по сравнению с пациентами 1-й группы.

Кроме того, больных 2-й группы, чаще беспокоили отеки на голенях и стопах, головная боль и нарушение сна, чем пациентов ХОБЛ с физиологическими показателями ИМТ.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома (2-й группы) превалировала средняя степень тяжести – 76,9% против 68,2% в 1-й группе, при этом тяжелые степени достоверно чаще установлены при сочетанной патологии, а легкой – при изолированном течении ХОБЛ – 21,3% и 9%, ($p < 0,05$); 6,1% и 25,7%, ($p < 0,001$) соответственно. Это нашло отражение и в частоте обострений ХОБЛ.

Установлено, что во 2-й группе пациентов достоверно чаще наблюдались обострения 3, 4 и более 4 раз в год, составив в сравнении с 1-й группой соответственно 30,4% и 18,2%, ($p < 0,05$), 21,8% и 9,1%, ($p < 0,01$), 17,4% и 10,4%, ($p < 0,05$) соответственно.

У пациентов группы ХОБЛ с метаболическим синдромом (2-й группы) по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ (1-ой группы) преобладали

диффузный цианоз (36,4%) в 3,4-2,2 раза, сухие разнотембровые хрипы (90,3%) в 2,5 раза ($p<0,001$), тахикардия (75%) в 1,2 раза, периферические отеки и увеличение печени (36,5%) в 3,4-1,3 раза.

При проведении спирографии во 2-й группе верифицированы дыхательные нарушения смешанного типа (обструктивные и рестриктивные) в отличие от 1-й группы, где были выявлены изменения лишь обструктивного типа. Видимо, это связано с присоединением абдоминального ожирения в рамках метаболического синдрома, что подтверждается при дисперсионном однофакторном анализе, который установил связь между развитием рестриктивных нарушений и развитием ожирения – ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² ($r=-0,534$; $p<0,05$). Так же, в этой же группе выявлены значимые нарушения бронхиальной проходимости на уровне бронхов всех калибров. Кроме того, отмечался симптом участия вспомогательных мышц в акте дыхания у 24,5% (20 больных) всех пациентов с ХОБЛ, который свидетельствует о дисфункции (утомлении и слабости) респираторных мышц.

У наблюдаемых больных дыхание было не только частым, но и поверхностным, что является компенсаторным механизмом, позволяющим избежать синдрома утомления дыхательных мышц, хотя расплатой за этот путь является задержка углекислоты (Roussos С., 1990). Так, показатели сатурации крови составили у группы ХОБЛ с метаболическим синдромом (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – $94,8\pm 0,4\%$ и у группы ХОБЛ (без ожирения, ИМТ $19-24,9$ кг/м²) – $93,4\pm 0,3\%$, ($p<0,05$). Значимое снижение сатурации крови у больных группы с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома обуславливало увеличение высокой распространенности тяжелых степеней дыхательной не-

достаточности у 23,4%, средней степени тяжести у 59,7%, что подтверждено наличием сильной корреляционной связи ($r = 0,859$, $p<0,05$). У 1-й группы наличие тяжелой дыхательной недостаточности выявлено у 9,1%, ($p<0,05$) и средней степени тяжести у 50,0% больных.

Рентгенограмма грудной клетки у больных ХОБЛ показала классические признаки эмфиземы легких. У 56% пациентов 2-й группы (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) отмечено усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах, что связано с высокой плотностью и инфильтрацией стенки бронхов. Следовательно, выявлялись признаки, характеризующие воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Причем среди больных 1-й группы (без ожирения, ИМТ – $19-24,9$ кг/м²) такой симптом встречался реже – в 25%.

Выбухание *conus pulmonale* было выявлено у 31,3% пациентов 2-й группы, что отражало повышение давления в системе легочной артерии.

ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца (QRS >90 град., увеличение размеров зубца Р во II, III стандартных отведениях более 2 мм, снижение амплитуды зубца Т в стандартных и левых грудных отведениях), были выявлены у 11% больных 1-й группы и 29% больных 2-й группы, что отражало транзиторную легочную гипертензию при нарастании бронхиальной обструкции. ЭКГ – признаки гипертрофии ПЖ, характерные для постоянной легочной гипертензии (высокий R в V_{1-2} , глубокий S в левых грудных отведениях или уплощенный T, смещение ST в V_{1-3} , появление Q в V_{1-2} как признак перегрузки или дилатации ПЖ, блокада правой ножки пучка Гиса, появление высокого острокопечного *P-pulmonale*) встречались у 22% больных 2-й группы.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о преобладании эмфизематозного характера дыхательных нарушений у больных группы ХОБЛ с нормальными значениями ИМТ (без ожирения, ИМТ – 19-24,9 кг/м²) и о доминировании признаков obstructивного бронхита с формированием *cor pulmonale* у пациентов ХОБЛ с метаболическим синдромом (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²).

Оценку нарушений углеводного обмена определяли в группе больных с метаболическим синдромом и в группе сочетанной патологии – ХОБЛ с метаболическим синдромом. Распространенность сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к углеводам составила в группе с метаболическим синдромом – 26,3% и 73,7% против 27,7% и 73,3% в группе с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома. Однако, в группе больных с сочетанной патологией декомпенсированный сахарный диабет обнаруживался гораздо чаще: 7,3% против 2,5%, ($p < 0,001$) в группе с изолированным метаболическим синдромом, тогда как компенсированный сахарный диабет, напротив, встречался достоверно реже – 11,3% относительно 25,2%, ($p < 0,05$) соответственно.

Поскольку воспалительная реакция при ХОБЛ связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаге воспаления при повышенной активности интерлейкина-6 и интерлейкина-8 и тумор-некротического фактора (ФНО- α) (GOLD, 2008, Steven M. Et al., 2000) в нашей работе для определения мы выбрали именно эти показатели: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α .

Так, в группе сочетания ХОБЛ и метаболического синдрома (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) уровень ИЛ-6 увеличился на 44,57%, уровень ИЛ-8 – на

25,1%, концентрация ФНО- α – на 24,96% по сравнению с изолированным ХОБЛ (без ожирения, ИМТ – 19-24,9 кг/м²), все показатели были достоверными.

Установлено, что содержание ИЛ-6 и 8 было тесно взаимосвязано с длительностью течения ХОБЛ и частотой обострений данного заболевания ($r=0,832$, $p < 0,05$; $r=0,691$, $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, длительность нарушений углеводного обмена была сопряжена с концентрацией ФНО- α , ($r=0,992$, $p < 0,01$), который кроме того, является медиатором инсулинорезистентности.

При анализе концентраций интерлейкинов наиболее выраженные патологические сдвиги с увеличением уровня провоспалительных цитокинов обнаружены у больных с ассоциированной патологией, что объясняется наличием в данной группе выраженного скопления абдоминальной жировой клетчатки, являющейся источником гиперпродукции данных веществ.

Выводы

Таким образом, в ходе исследования установлено взаимоотношающее влияние сочетанного течения ХОБЛ и метаболического синдрома, что выражается в нарастании степени тяжести дыхательной недостаточности, ремоделировании миокарда с преобладанием гипертрофии правых отделов на фоне их дилатации, а так же значимых нарушений углеводного обмена с неизбежным превалированием частоты встречаемости тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с группой с изолированной патологией ХОБЛ.

Список литературы

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой

А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа Министерства Здравоохранения РФ, РМЖ, 2001, 1: 9–33.

2. **Бархатова Д.А.** Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Дисс. На соиск. ... к.м.н., Владивосток, 2009, с.16

3. **Березин А.Е.** Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск//Украинский медицинский журнал «Часопис», 2 (70), III-IV, 2009.

4. **Бутрова С.А.** Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ -2001, №2, с.56-60.

5. **Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.** Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаления. Том2, №3, 2003, стр.26-35.

6. Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики Хронической Обструктивной Болезни Легких (Пересмотр 2008) // Национальные институты здоровья США. Национальный институт сердца, легких и крови. 96 с.

7. **Попова Т.Н.** Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом //Автореф. ...Дисс. на соиск. Уч. Ст. к.м.н., Тюмень – 2009, с. 22.

8. **Чучалин А.Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ, 2008, №5, <http://www.rmj.ru>.

9. **Dahl M., J. Vestbo., P. Lange., SE. Bojesen., A. Tybjaerg – Hansen.,** BG. Nordestgaard: C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. Am J Resp Crit Care Med v.175. pp. 250–255, 2007.

10. **Litonjua A.A., Lazarus R., Sparrow D. et al.** Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. Respir. Med., 2005; 99(12): 1583–1590.

11. **Mannino D.M., Buist A.S.** Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet, 2007; 370(9589): 765–773.

12. **Poullain M., Doucet M., Major G.C. et al.** The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. CMAJ, 2006; 174(9): 1293–1299.

13. **Walker C.G., Zariwala M.G., Holness M.J., Sugden M.C.** Diet, obesity and diabetes: a current update. Clin. Sci. (Lond.), 2007; 112(2): 93–111.

COLD in combination with metabolic syndrome: specifics of the clinical implications and laboratory indices of the systemic inflammation.

S.A.Kireev, A.S.Ryazanov, N.N.Eremenko, E.G.Demenko

The overlay of metabolic syndrome on COLD changes the classic pattern of the main disease progress and that the respiratory function parameters depend on the body mass index value. It was found out by the authors that the most expressed pathological changes in the indices of the systemic inflammation were revealed among the patients with associated pathology of COLD and metabolic syndrome.

Key words: COLD, metabolic syndrome, body mass index, interleukins, tumor necrosis factor.



Влияние полиморфизма гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля

А.И.Ташенова, Т.Г.Исмагилов, М.И.Савельева, В.Г.Кукес

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития, Москва

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru

Р-гликопротеин, кодируемый полиморфным геном *MDR1*, может участвовать в функционировании гемато-энцефалического барьера, ограничивающего проникновение в ЦНС ряда лекарственных средств, включая антидепрессанты. Генетически детерминированное снижение активности Р-гликопротеина, может приводить к развитию неблагоприятных побочных реакций (НПР) со стороны ЦНС при их применении. В исследование включено 85 пациентов с хроническими депрессивными расстройствами (ХСД) расстройствами в возрасте $41,5 \pm 13,2$ лет: 24 пациента, у которых развивались НПР при применении антидепрессантов и 52 без таковых. Всем пациентам было проведено генотипирование по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* методом ПЦР-ПДРФ. Частота генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* была статистически значимо (по критерию χ^2) выше в группе пациентов с ХСД у которых развивались НПР при применении антидепрессантов по сравнению с больными без данных осложнений: 42% vs 17%, $p=0,0461$, $\chi^2=3,979$. Обнаружена ассоциация между носительством генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и наличием любых НПР у пациентов с ХСД, принимающих антидепрессанты, находящихся на стационарном лечении.

Ключевые слова: Р-гликопротеин, генетический полиморфизм, фармакогенетика, антидепрессанты, неблагоприятные побочные реакции.

В настоящее время известен ряд факторов, влияющих на безопасность лекарственных средств, однако общепринято, что генетические особенности пациентов являются наиболее важными из них [7]. Это обусловлено тем, что до 50% всех неблагоприятных побочных реакций обусловлены генетическими особенностями пациентов, представляющие собой полиморфизмы генов, кодирующих

белки, которые участвуют в фармакокинетике (ферменты биотрансформации, транспортеры) или фармакодинамике (молекулы-мишени: рецепторы, ионные каналы, ферменты и т.д.) [1]. При этом наиболее подвержены генетическому полиморфизму изоферменты цитохрома Р-450, участвующие в биотрансформации лекарственных средств (ЛС), и транспортеры, в частности Р-гликопротеин

субстратами которого являются многие антидепрессанты, часто применяющиеся в реальной клинической практике в связи с ростом частоты развития хронических депрессивных состояний (ХДС), в значительной степени, осложняющих течение соматических заболеваний (заболеваний сердечно-сосудистой системы, респираторных органов, ЖКТ и т.д.) [1, 2, 7]. В то же время, несмотря на внедрение в клиническую практику современных антидепрессантов новой генерации (ингибиторы обратного захвата серотонина) частота развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) при их применении остается высокой и достигает 20%, включая серьезные, в т.ч. и со стороны ЦНС [7, 8]. Очевидно, что частота и выраженность подобных НПР на прямую зависит от интенсивности проникновения антидепрессантов в ЦНС через гемато-энцефалический барьер, функционирование которого во многом зависит от активности Р-гликопротеина [5, 6, 9]. Поэтому актуальным является изучение влияния генетических факторов путем оценки ассоциаций между полиморфизмом гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин и развитием неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов, выявленных методом активного мониторинга. Подобные исследования могут послужить основой для разработки индивидуализированного подхода к выбору как самих антидепрессантов, так и их режима дозирования, что будет способствовать повышению безопасности при проведении фармакотерапии [8, 9].

Целью исследования является оценка ассоциации между носительством генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и развитием всех неблагоприятных побочных реакций при

применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля методом активного мониторинга путем проспективного анкетирования пациентов.

Материалы и методы

Оценка ассоциации между носительством генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и развитием всех НПР при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля проводилась методом активного мониторинга путем проспективного анкетирования пациентов по специально разработанным анкетам в соответствии с данными из раздела «Побочное действие» типовых клинико-фармакологических статей (www.regmed.ru). Для выявления ассоциации носительства аллельного варианта *TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин, с развитием НПР при применении антидепрессантов было отобрано 76 пациентов с ХСД расстройствами, 68 женщин (90%) и 8 мужчин (10%), средний возраст которых составил $41,5 \pm 13,2$ лет. Длительность применения антидепрессантов – от 7 дней до 2 месяцев. Из 76 пациентов 33 чел. (43,4%) принимали пароксетин, 15 чел. (19,7%) – венлафаксин, по 8 чел. (по 10,5%) – амитриптилин, тианептин, по 3 чел. (по 3,9%) – циталопрам, мirtазапин, кломипрамин, милнаципран. Все пациенты были разделены на две группы: с наличием любых НПР и без НПР. В первую группу (НПР+) вошли 24 пациента (32%), а во вторую (НПР-) – 52 пациента (68%). Обе группы статистически значимо не различались между собой по демографическим и клиническим показателям. Всем пациентам было про-

ведено генотипирование по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* методом полимеразной цепной реакции полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ).

Результаты и обсуждение

Частота генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* была статистически значимо выше в группе пациентов с ХДР у которых развивались НПР при применении антидепрессантов (НПР +) по сравнению с больными без данных осложнений (НПР-): 42% vs 17%, $p=0,0461$, $\chi^2=3,979$ (табл. 1). Это свидетельствует о наличии ассоциации между носительством генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и наличием любых НПР у паци-

ентов с ХДР, принимающих антидепрессанты, находящихся на стационарном лечении. При этом, выявление генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* с чувствительностью 17% и специфичностью 58% прогнозирует развитие любых НПР при применении антидепрессантов у пациентов с ХДР. Предсказательная ценность положительного результата (PPV) т.е. выявления генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*, составила 47%, а прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) т.е. выявление генотипов *CT* и *CC* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*, составила 24%. При расчете отношения шансов (OR) оказалось, что этот показатель составил 0,293 при 95% CI: 0,09910-0,8664.

Таблица 1

Распределение генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* у больных с ХДР, получающих антидепрессанты, в группе с развитием НПР при их применении (НПР+) и группе в которой НПР не развивались(НПР-)

| | Генотипы по полиморфному маркеру <i>C3435T</i> гена <i>MDR1</i> (n=76) | | |
|-------|--|----|----|
| | CC | CT | TT |
| НПР- | 15 | 28 | 9 |
| НПР+ | 2 | 12 | 10 |
| Всего | 17 | 40 | 19 |

Таким образом, нами был выявлен генетический фактор риска развития любых НПР при применении антидепрессантов у пациентов с ХДР в условиях стационара психиатрического профиля – это носительство генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*, кодирующий Р-гликопротеин,

у больных, принимающих антидепрессанты. По-видимому, выявленная закономерность может быть связана с тем, что у пациентов с генотипом *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* активность Р-гликопротеина, а скорее всего и его количество, на цитоплазматической мембране эндотели-

оцитов гематоэнцефалического барьера, снижено, значит у этой группы пациентов будет наблюдаться более медленное «выкачивание» ЛС-субстратов Р-гликопротеина из эндотелиоцита в кровь. [3, 10, 12] Это может приводить к более интенсивному проникновению ЛС-субстратов Р-гликопротеина, и, в частности, антидепрессантов, в ЦНС и, как следствие, развитию «центральных» НПР [4, 11]. Можно предположить, что для снижения риска развития НПР при применении антидепрессантов, и, прежде всего со стороны ЦНС, необходимо проводить генотипирование по полиморфному маркера C3435T гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеина для персонализированного выбора режима дозирования данных препаратов, разработка которого является предметом дальнейших исследований [7].

Список литературы

1. **Кукес В.Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.
2. **Кукес В.Г., Сычев Д.А., Алевва Г.Н., Савельева М.И., Гасанов Н.А.** Особенности биотрансформации антидепрессантов: клиническое значение для персонализированного выбора // *Врач.* - 2007. - №11. - С. 6-8.
3. **Fukui N., Suzuki Y., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Inoue Y., Someya T.** Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients // *Ther. Drug Monit.* 2007 Apr; 29(2):185-9.
4. **Grauer M.T., Uhr M.** P-glycoprotein reduces the ability of amitriptyline metabolites to cross the

blood brain barrier in mice after a 10-day administration of amitriptyline // *J. Psychopharmacol.* 2004. Mar; 18(1):66-74.

5. **Kato M., Fukuda T., Serretti A., Wakeno M., Okugawa G., Ikenaga Y., Hosoi Y., Takekita Y., Mandelli L., Azuma J., Kinoshita T.** ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 Feb 15; 32(2):398-404.

6. **Laika B., Leucht S., Steimer W.** ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1) gene G2677T/a sequence variation (polymorphism): lack of association with side effects and therapeutic response in depressed inpatients treated with amitriptyline // *Clin. Chem.* 2006 May; 52(5):893-5.

7. **Mihaljević-Peles A., Bozina N., Sagud M.** Pharmacogenetics in modern psychiatry // *Psychiatr. Danub.* 2007 Sep; 19(3):231-3.

8. **Roberts R.L., Joyce P.R., Mulder R.T., Begg E.J., Kennedy M.A.** A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression // *Pharmacogenomics J.* 2002; 2(3):191-6.

9. **Thuerauf N., Fromm M.F.** The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006 Aug; 256(5):281-6.

10. **Uhr M., Steckler T., Yassouridis A., Holsboer F.** Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption // *Neuropsychopharmacology.* 2000 Apr; 22(4):380-7.

11. *Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M., Dose T., Ebinger M., Rosenhagen M., Kohli M., Kloiber S., Salyakina D., Bettecken T., Specht M., Pütz B., Binder E.B., Müller-Myhsok B., Holsboer F.* Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression // *Neuron*. 2008 Jan 24; 57(2):203-9.
12. *van der Sandt I.C., Smolders R., Nabulsi L., Zuideweld K.P., de Boer A.G., Breimer D.D.* Active efflux of the 5-HT(1A) receptor agonist flesinoxan via P-glycoprotein at the blood-brain barrier // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001 Aug; 14(1):81-6.

Influence of polymorphism of gene *MDR1* coding P-glycoprotein, on development of adverse drug reactions at application of antidepressants in psychiatric hospital

**A.I.Tashenova, T.G.Ismagilov, M.I.Saveleva, I.V.Ignatev,
D.A.Sychev, V.G.Kukes**

P-glycoprotein, coded by polymorphic gene MDR1, can participate in functioning barrier limiting penetration in brain of some drugs, including antidepressants. Genetically determined decrease in activity P-glycoprotein, can lead to development of adverse drug reactions (ADR) from outside brain under their application. 85 patients are included in research with chronic depressive frustration (CDF) frustration at the age of $41,5 \pm 13,2$ years: 24 patients at whom developed ADR at application of antidepressants and 52 without those. To all patients it has been spent genotyping on polymorphic marker C3435T of gene MDR1 by method PTSR-PDRF. Frequency of a genotype of a TT on polymorphic marker C3435T of gene MDR1 was statistically significantly above in group of patients with CDF at which developed ADR at application of antidepressants in comparison with patients without the given complications: 42 % vs 17 %, $p=0,0461$. It is found out associations between carrying TT genotype on polymorphic marker C3435T of gene MDR1 and presence of any ADR in patients with CDF, accepting the antidepressants, being on hospitalisation.

Key words: P-glycoprotein, genetic polymorphism, pharmacogenetics, antidepressants, adverse drug reactions.

Фармакокинетические характеристики и относительная биодоступность препаратов Уробакт (ОАО «Биосинтез», Россия) и Нолицин («КРКА д.д.», Словения)

С.В.Буданов

Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития, Москва

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru

Изучена фармакокинетика, относительная биодоступность и биоэквивалентность препаратов Уробакт (ОАО «Биосинтез», Россия) и Нолицин («КРКА д.д.», Словения) в дозе 400 мг у 18 здоровых добровольцев. Исследование проводили по открытой рандомизированной перекрестной схеме. Концентрацию норфлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев определяли методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания норфлоксацина из таблеток производства «Биосинтез», Россия и фирмы «КРКА д.д.», Словения статистически достоверно не различаются, а изученные лекарственные препараты являются биоэквивалентными по фармакокинетическим показателям.

Ключевые слова: фармакокинетика фторхинолонов, норфлоксацин, нолицин, уробакт.

Норфлоксацин – родоначальник фторхинолонов (ФХ), одной из важнейших групп химиотерапевтических препаратов широкого антимикробного спектра действия.

Норфлоксацин вошел в клиническую практику в 1980-1981 гг. Его бактерицидная активность, широкий спектр действия и высокая клиническая эффективность, по существу, определили все дальнейшие поисковые исследования в ряду 6-фторхинолонов. К настоящему времени эта группа препаратов насчитывает до 30 фторхинолонов, из них около 15 применяются в клинической практике различных стран. В России разрешены к применению 8 препаратов этой группы, в ряду которых норфлоксацин по-прежнему остается необходимым антибактериальным препаратом, который занимает, в соответствии с показаниями к применению, важное место как средство

для лечения инфекций мочевыводящих путей и ряда кишечных инфекций [4, 7]

Создание воспроизведенных (дженерических) препаратов предполагает обязательное проведение фармакокинетических исследований, а также оценку их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату, которая является основным видом медико-биологического контроля качества дженерических препаратов [1, 2, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной фармакокинетики, относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов Уробакт (ОАО «Биосинтез», Россия) и Нолицин («КРКА д.д.», Словения).

Материалы и методы

Чтобы избежать периодических эффектов и не учитывать межвидовую вариабельность, исследование проводили

по открытой рандомизированной перекрестной схеме. Для этого 18 здоровых добровольцев методом простой рандомизации разделили на две равные группы. В случайном порядке волонтеры из первой группы принимали сначала таблетку (400 мг) препарата сравнения Нолицин, а затем, спустя 14 дней – таблетку (400 мг) тестируемого препарата Уробакт. Другая группа добровольцев принимала препараты в обратном порядке.

В 8.30–9.00 часов утра волонтерам в кубитальную вену вводился одноразовый катетер, отбиралась проба крови (исходная). Затем добровольцы принимали таблетку одного из исследуемых препаратов по принципу случайности выбора, запивая 100 мл воды. Взятие проб крови на изучение содержания препарата осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после приема препарата. Стандартный легкий завтрак допускался лишь через 4 часа после приема препарата.

Концентрацию норфлоксацина в плазме крови здоровых добровольцев определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. За основу была выбрана методика [6].

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Hewlett-Packard» (США) с УФ-спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны Series 1050 при длине волны 335 нм и аттенюацией 3. Использовалась обращенно-фазная хроматографическая ко-

лонка «Диасорб–130–С16 Т» 150 × 4 мм («Биохиммак», Россия) с размером частиц 7 мкм. Элюирование проводили мобильной фазой, состоящей из ацетонитрила, метанола, воды, гексансульфоновой кислоты и ледяной уксусной кислоты в соотношении 1:12:10:0,4:0,02. Скорость элюирования составляла 1 мл/мин.

Результаты и их обсуждение

Динамика концентрации норфлоксацина в плазме крови добровольцев при применении сравниваемых лекарственных препаратов представлена на рис. 1. Установлено, что профили усредненных фармакокинетических кривых Уробакта и Нолицина практически совпадают, а значения концентрации норфлоксацина на протяжении всего исследования статистически достоверно не различаются для двух изученных препаратов. После приема препарата Уробакт пик концентрации норфлоксацина в плазме добровольцев регистрировался через 2 часа и составил 712 ± 68 нг/мл, а после приема

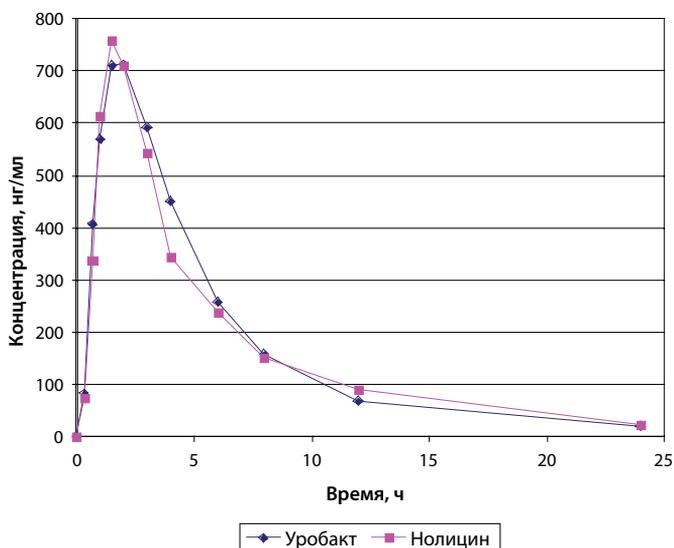


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые препаратов Уробакт и Нолицин

Нолицина максимальный уровень достигался через 1,5 часа и составил 756 ± 90 нг/мл. Затем концентрация норфлоксацина достаточно быстро снижалась, через 24 часа после приема Уробакта норфлоксацин уже не обнаруживался в плазме у 9 добровольцев, а после приема Нолицина – у 10 добровольцев. Среднее значение концентрации норфлоксацина в плазме добровольцев через 24 часа после приема препаратов составило 19 ± 5 и 21 ± 6 нг/мл соответственно.

Результаты расчетов фармакокинетических параметров норфлоксацина представлены в табл. 1.

Значения всех фармакокинетических параметров препаратов Уробакт и Нолицин практически совпадают, статистически достоверно не различаются, а рассчитанные доверительные интервалы близки между собой. Имел место умеренный индивидуальный разброс значе-

ний параметров фармакокинетики как для тестируемого препарата Уробакт (С.V.=21-38%), так и для препарата сравнения Нолицин (С.V.=22-41%).

Результаты дисперсионного анализа значений основных фармакокинетических параметров препаратов Уробакт и Нолицин, представленные в табл. 2, свидетельствуют о незначительном влиянии препаратов и последовательности их введения на полученные данные, а периоды введения таблеток не оказывают существенного влияния на относительную биодоступность. Серьезное статистически значимое влияние на изучаемые параметры оказывают только индивидуальные особенности добровольцев.

Результаты расчетов параметров относительной биодоступности норфлоксацина после приема препарата Уробакт по сравнению с препаратом Нолицин представлены в табл. 3.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры препаратов Уробакт и Нолицин

| Параметры | T_{\max} , ч | C_{\max} , нг/мл | AUC_{0-24} , нг·ч/мл | MRT, ч | $\frac{C_{\max}}{AUC_{0-24}} \cdot 1/ч$ |
|---------------------|----------------|--------------------|------------------------|--------|---|
| Уробакт, 400 мг | | | | | |
| Mean | 1,8 | 843,9 | 4198,5 | 5,8 | 0,209 |
| S.D | 0,6 | 294,9 | 1584,3 | 1,2 | 0,048 |
| S.E. | 0,3 | 120,4 | 646,6 | 0,5 | 0,020 |
| C.V. | 33,3 | 34,9 | 37,7 | 20,7 | 23,0 |
| Интервальная оценка | 0,3 | 136,2 | 731,9 | 0,6 | 0,022 |
| Нолицин, 400 мг | | | | | |
| Mean | 1,7 | 892,0 | 4119,4 | 6,4 | 0,217 |
| S.D | 0,5 | 368,4 | 1483,4 | 1,4 | 0,046 |
| S.E. | 0,2 | 150,4 | 605,5 | 0,6 | 0,019 |
| C.V. | 29,4 | 41,3 | 36,0 | 21,9 | 22,0 |
| Интервальная оценка | 0,3 | 170,2 | 685,3 | 0,7 | 0,021 |

Результаты дисперсионного анализа значений фармакокинетических параметров препаратов Уробакт и Нолицин

| Параметр | Источник вариации | Число степеней свободы | Сумма квадратов отклонений | Средний квадрат отклонений | F | P |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|---------|
| AUC ₀₋₂₄ | Препараты | 1 | 0,002 | 0,002 | 0,0962 | 0,8085 |
| | Периоды | 1 | 0,011 | 0,011 | 0,4358 | 0,6286 |
| | Добровольцы | 17 | 4,592 | 0,270 | 11,116 | <0,0001 |
| | Остаток | 16 | 0,389 | 0,024 | | |
| | Всего | 35 | 4,993 | | | |
| C _{max} | Препараты | 1 | 0,005 | 0,005 | 0,1523 | 0,7631 |
| | Периоды | 1 | 0,000 | 0,000 | 0,0001 | 0,9951 |
| | Добровольцы | 17 | 4,744 | 0,279 | 8,492 | <0,0001 |
| | Остаток | 16 | 0,526 | 0,033 | | |
| | Всего | 35 | 5,275 | | | |
| C _{max} /AUC ₀₋₂₄ | Препараты | 1 | 0,000593 | 0,000593 | 0,5644 | 0,5898 |
| | Периоды | 1 | 0,000404 | 0,000404 | 0,3845 | 0,6466 |
| | Добровольцы | 17 | 0,058671 | 0,003451 | 3,2822 | 0,0094 |
| | Остаток | 16 | 0,016824 | 0,001052 | | |
| | Всего | 35 | 0,076493 | | | |

Индивидуальные значения относительной степени всасывания (fI) препарата Уробакт по сравнению с препаратом Нолицин у всех добровольцев находились в диапазоне 53-125%. Обращает на себя внимание незначительный раз-

брос индивидуальных значений относительной степени всасывания (C.V.=18%). Среднее значение относительной степени всасывания препарата Уробакт составляет 103±8%.

Индивидуальные значения отноше-

Параметры относительной биодоступности норфлоксацина после приема препаратов Уробакт и Нолицин

| Параметр | F' | F'' |
|------------------------|-------------|-------------|
| Mean | 1,03 | 1,00 |
| S.D. | 0,19 | 0,24 |
| S.E. | 0,08 | 0,10 |
| C.V. | 18,4 | 24,0 |
| Доверительный интервал | 0,94 – 1,12 | 0,89 – 1,11 |
| Допустимый интервал | 0,80 – 1,25 | 0,75 – 1,33 |

ния максимальных концентраций (f_{II}) препаратов Уробакт и Нолицин у всех добровольцев варьировали в диапазоне 60-136%. Наблюдался умеренный индивидуальный разброс значений отношения максимальных концентраций ($C.V.=24\%$). Среднее значение отношений максимальных концентраций препаратов Уробакт и Нолицин составляет $100\pm 10\%$. Как видно из представленных в табл. 3 данных, средние значения и доверительные интервалы для f^I и f^{II} не выходят за допустимые пределы [3, 5, 8].

Выводы

Не выявлено статистически достоверных различий в процессах всасывания, распределения и элиминации препаратов Уробакт и Нолицин, а также в их относительной биологической доступности. В связи с этим может быть сделан вывод о том, что препараты Уробакт и Нолицин биоэквивалентны по фармакокинетическим показателям.

Список литературы

1. *Березовская И.В., Иванова В.М.* Актуальные проблемы безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов // Клинические исследования ле-

карственных средств в России. 2004. № 3-4. С. 16-23.

2. *Бондарева И.Б., Булаев В.М., Герасимов В.Б. и др.* Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М., 2001. 24 с.

3. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание. М., 1986. Т. 1. С. 199-251.

4. *Падейская Е.Н.* Норфлоксацин: 20 лет в клинической практике. Consilium Provisorum. 2004; 4(2): 3-5.

5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М., 2004, 43 с.

6. *Сюбаева С.Е., Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П.* Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004; (2): 258-263.

7. *Яковлев В.П.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов. Consilium Medicum. 2006; 8 (1): 35-41.

8. *Bressole F., Bromet-Petit M., Audran M.* Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics // J. Chromatogr. B. 1996. V. 686. № 1. P. 3-10.

Pharmacokinetics and the relative bioavailability drugs Urobakt («Biosynthesis», Russia) and Nolicin («KRKA d.d.», Slovenia)

S.V.Budanov

P-glycoprotein, coded by polymorphic gene MDR1, can participate in functioning barrier limiting penPharmacokinetics and relative bioavailability and bioequivalence drugs Urobakt («Biosynthesis», Russia) and Nolicin («KRKA d.d.», Slovenia) at a dose of 400 mg 18 healthy volunteers were studied. A study conducted by open randomization uniformly. Blood plasma concentration of norfloxacin in healthy volunteers randomly high efficacy liquid chromatography. It was found that completeness and speed of production of tablets, suction norfloxacin «Biosynthesis», Russia and firm, «KRKA d.d.», Slovenia statistically reliable and studied drugs were bio-equivalent to pharmacokinetics indicators.

Keywords: pharmacokinetics of fторquinolones, norfloxacin, nolicin, urobakt.



Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента СУР 3А4

В.В.Смирнов¹, А.Ю.Савченко², Г.В.Раменская¹

¹ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

² Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития, Москва

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru

Разработан чувствительный метод определения кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с помощью жидко-жидкостной экстракции и жидкостной хроматографии с масс-детектором с целью определения активности изофермента СУР 3А4. Анализ проводили на приборе Agilent 1200 LC/MS. В результате были сделаны выводы о связи отношения этих гормонов с активностью СУР3А4.

Ключевые слова: СУР 3А4, кортизол, 6-β-гидрокортизол, метаболизм, LC-MS.

Изофермент цитохрома Р450 (СУР) 3А4 участвует в метаболизме большого количества лекарственных средств (более 45% всех применяемых в настоящее время лекарственных средств) [1]. Он катализирует несинтетическую стадию биотрансформации. При этом под действием СУР3А4 лекарственные средства превращаются в более гидрофильные, чем нативные вещества, метаболиты, в результате чего скорость выведения почками данных соединений возрастает. В большинстве случаев, помимо увеличения скорости выведения, в процессе метаболизма так же теряется фармакологическая активность. Однако некоторые лекарственные вещества, так

называемые пролекарства, изначально практически не обладают фармакологической активностью, и только под влиянием СУР3А4 превращаются в активные метаболиты, которые и вызывают фармакологические эффекты. Кроме того, СУР3А4 участвует в биотрансформации не только введенных извне лекарственных средств (ЛС), но и эндогенных соединений – таких, как стероидные гормоны, метаболиты витамина D и другие [2].

Некоторые вещества влияют на изофермент СУР3А4, ингибируя или индуцируя его активность. Индукция ведет к ускорению метаболизма ЛС и, как правило, к увеличению скорости выведения вещества и снижению его фармакологиче-

ской активности. Ингибирование же наоборот, снижает активность ферментов и повышает концентрацию ЛС в крови [1].

Определение активности изофермента СУР3А4 является важной задачей для рациональной фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких препаратов. Так, например, индукторы или ингибиторы изофермента СУР3А4 при совместном приеме с субстратом данного изофермента будут изменять фармакокинетические характеристики этого субстрата [3].

Принцип установления активности СУР3А4 в организме человека заключается в определении концентрации в крови или других биологических жидкостях метаболита, который образуется из какого-либо вещества исключительно под действием СУР3А4. Такие ЛС называют маркерными субстратами. В зависимости от субстрата методы определения активности изофермента СУР3А4 можно разделить на две группы: инвазивные и неинвазивные. В настоящее время для оценки активности СУР3А4 инвазивным методом в научных целях используется несколько маркерных субстратов: эритромицин, лидокаин, нифедипин, дапсон и мидозалам [2].

В большинстве из этих тестов ЛС, являющееся маркерным субстратом, вводится перорально (при этом оценивается суммарная активность СУР3А4 как в гепатоцитах, так и в энтероцитах) или внутривенно (при этом оценивается суммарная активность СУР3А4 исключительно в гепатоцитах); далее через определенное время в крови или сыворотке определяют концентрацию метаболита маркерного субстрата, а в некоторых случаях – и самого ЛС.

Неинвазивные методы определения активности изофермента СУР3А4 име-

ют ряд неизбежных выраженных недостатков. В качестве примеров можно привести необходимость внутривенного введения препаратов, применение которых сопряжено с риском развития НЛР, прежде всего – аллергических реакций и аритмогенных эффектов; необходимость, как минимум, двукратного забора крови из вены; тестирование может проводиться только в условиях лечебно-профилактического учреждения. В некоторых случаях методы могут обладать недостаточной специфичностью. Например, в настоящее время известно, что МEGX может образовываться из лидокаина под влиянием не только СУР3А4, но и в незначительных количествах СУР1А2, а значит, данный тест отражает суммарную активность этих 2 изоферментов цитохрома P450.

В связи с этим более перспективны, на наш взгляд, неинвазивные методы оценки активности СУР3А4. В таких случаях активность СУР3А4 определяют по концентрации в биологических жидкостях эндогенных метаболитов, которые образуются только под действием СУР3А4, что исключает необходимость введения какого-либо ЛС, а значит, делает метод на 100% безопасным для пациента.

В качестве такого неинвазивного субстрата предлагается кортизол (гидрокортизон) – стероидный гормон коры надпочечников.

Оценка активности СУР3А4 может проводиться по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6β-гидрокортизол/кортизол). Это возможно потому, что 6-β-гидрокортизол образуется из кортизола исключительно под действием СУР3А4. Так как и кортизол, и его метаболит выводятся почками, на анализ берут не плазму крови, а мочу, что

упрощает процедуру отбора биопробы. На анализ берут утреннюю мочу, так как концентрация кортикостероидов с утра самая высокая. Мочу собирают в пластмассовые пробирки, допускается замораживание мочи [4]. Ко всему прочему преимуществом теста является также возможность сбора биоматериала (мочи) в домашних условиях. Концентрации 6 β -гидроксикортизола и кортизола в моче определяются методом жидкостной хроматографии, как наиболее чувствительном и селективном, и широко используемом для данных целей [5]. Низкие значения отношения 6- β -гидроксикортизол/кортизол соответствуют низкой активности СYP3A4, а высокие – высокой.

Экспериментальная часть

В качестве биообъекта собирали утреннюю мочу пациентов, находящихся на лечении препаратом, который ингибирует или индуцирует активность СYP3A4. Первый отбор образцов проводился до начала лечения, а затем через неделю, после начала приема препарата. Для анализа отбиралась моча у пациентов обоих полов. В качестве метода пробоподготовки была выбрана жидко-жидкостная экстракция. Экстрагентом являлась смесь этилацетат/изопропанол (85/15). К 2 мл мочи прибавляли 4 мл экстрагента. Встряхивали в течение 10 минут, для полноты экстракции. Затем центрифугировали в течение 5 минут при скорости 3000 об/мин. Органический слой отделяли. С водным слоем повторно проделывали ту же самую процедуру. После центрифугирования два органических слоя объединяли. В качестве очистки и для улучшения экстракции к объединенному органиче-

скому слою добавляли 2 мл 1М раствора NaOH, встряхивали в течение 10 минут, и потом центрифугировали 5 минут при скорости 3000 об/мин. Органический слой отделяли, а затем упаривали на вакуумно-выпарительном аппарате. Сухой остаток растворяли в 1 мл этилового спирта.

Хроматографическое определение кортизола и 6- β -гидроксикортизола в моче проводилось на приборе Agilent 1200 LC/MS. Объем вкола составлял 10 мкл. Состав подвижной фазы: 55% воды, подкисленной HCOOH (1 мл муравьиной кислоты на 1 л воды) и 45 % ацетонитрила. Скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/минуту. Колонка: обращенно-фазная Waters (5мкм; 4,6 \times 150мм), температура колонки – 35 $^{\circ}$ C. Длина волны ультрафиолетового детектора – 246 нм. Масс-детектор работал в режиме сканирования в позитивной полярности. Тип ионизации: MM-ES + APCI.

В качестве метода количественного определения был выбран метод абсолютной калибровки. Для этого были приготовлены стандартные растворы кортизола и 6- β -гидроксикортизола в моче, из которой заранее были удалены эндогенные кортизол и 6- β -гидроксикортизол, методом жидко-жидкостной экстракции. Готовили серию из 6 калибровочных растворов. Использовали стандартные растворы кортизола и 6- β -гидроксикортизола с концентрацией 10 мкг/мл в спирте. Затем из этого раствора получали растворы данных веществ в моче, избавленной от эндогенных уровней этих соединений. Концентрации калибровочных растворов были следующие – 0,1 нг/мл, 1,0 нг/мл, 10,0 нг/мл, 25,0 нг/мл, 50,0 нг/мл, 100,0 нг/мл. После хроматографирования всех этих растворов, строили калибровочный график, по которому впо-

следствии находили значения содержания кортизола и 6-β-гидрокортизола в испытуемой моче.

Разработанная методика была валидирована по показателям линейности, специфичности, точности и воспроизводимости.

Диапазон линейности определения был доказан в диапазоне от 0,1 нг/мл до 100,0 нг/мл. Уравнение прямой имело вид, коэффициент корреляции $R = 0,99982$.

Специфичность метода. У пиков кортизола и 6-β-гидрокортизола в определяемых образцах не имелось наложений другими субстанциями. По времени удерживания пики из исследуемых образцов совпадали с пиками стандартного раствора.

Точность. Один и тот же образец с известной концентрацией кортизола и 6-β-гидрокортизола анализировали 6 раз подряд. В одних и тех же условиях. Полученные результаты концентраций кортизола и 6-β-гидрокортизола были близкими (коэффициент вариации $\pm 1,07\%$).

Воспроизводимость. Образец подвергали повторным исследованиям в разные дни и разными специалистами. Проводили по три измерения. Полученные результаты были схожи друг с другом (коэффициент вариации 0,90568).

Пригодность хроматографической системы. Коэффициент разрешения пиков кортизола и 6-β-гидрокортизола был равен 2,6; это говорит о полном их разделении. Фактор асимметрии пика кортизола 1,20, а 6-β-гидрокортизола – 1,15. Эффективность колонки для обоих веществ была выше 3000 теоретических тарелок, что говорит о высокой эффективности хроматографической системы.

Заключение

Полученные результаты показали ожидаемое изменение отношения кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче в течение периода времени, за который отбирались пробы. Полученные результаты были соотнесены с клиническими наблюдениями, на основании чего были сделаны соответствующие выводы об эффективности методики определения отношения кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента СYP 3A4.

Выводы

Разработан чувствительный метод определения кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с помощью жидкожидкостной экстракции и жидкостной хроматографии с масс-детектором. Проведена валидация данного метода. Метод обладает высокой чувствительностью и селективностью, благодаря сочетанию жидкостной хроматографии с УФ-детектором и масс-детектором.

Сделаны выводы о связи отношения этих гормонов с активностью СYP3A4 и возможностью использования его для оценки активности данного изофермента. Так как данный метод не требует введения в организм человека посторонних веществ, его можно применять для оценки активности метаболических ферментов даже у беременных и кормящих женщин, а так же у грудных детей.

Список литературы

1. **Кукес В.Г.** Биотрансформация лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.:Рефарм. 2004. – 186 с.

2. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В.* Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // *Врач.* – 2007. – № 1. – С. 6–8.

3. *Раменская Г.В., Светый Л.И., Кулинченко А.С.* Влияние флуконазола на концентрацию блокаторов медленных кальциевых каналов в плазме крови // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2002. – № 5. – С. 54–56.

4. *Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др.* Клиническая фармакогенетика. /Под редакцией В.Г.Кукеса, Н.П.Бочкова. М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 248 с.

5. *Раменская Г.В.* Хроматографическое определение лекарственных средств и их метаболитов для фенотипирования изоферментов цитохрома Р-450 // *Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал.* – 2005. – Т. 39, № 2. – С. 53–56.

Development and validation quantity method for determination of endogenous cortisol and 6- β -hydroxycortisol in human urine for activity determination of isoensim CYP 3A4

V.V.Smirnov, A.U.Savchenko, G.V.Ramenskaya

The sensitive method of definition cortisol and 6 β -hydroxycortisol in urine by liquid-liquid extraction and LC/MS has been developed. The analysis spent on Agilent 1200 LC/MS. As a result of the work the validate method of definition endogenous cortisol and 6 β -hydroxycortisol in urine has been developed. Conclusions are drawn on connection of the ratio of these hormones with CYP3A4 activity.

Keywords: CYP 3A4, cortisol, 6 β -hydroxycortisol, metabolism, LC-MS.



ПРИМЕНЕНИЕ ДЖЕНЕРИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Материалы II Конгресса Международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ 20-21 октября 2010 года, Москва (Краткие сообщения)

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru

Сейчас фармакотерапия должна быть не только максимально эффективной и безопасной, но и экономически обоснованной. Дженерики, являясь воспроизведенными препаратами, всегда дешевле оригинальных препаратов. Однако их применение в клинической практике обосновано только в том случае, если их профиль эффективности и безопасности сопоставим с оригинальными препаратами. В коротких сообщениях представлены результаты исследований по фармакокинетической и терапевтической эквивалентности. Во многих работах представлены фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические анализы применения генериков у пациентов с различными заболеваниями, включая антимикробные препараты. В некоторых работах обсуждается проблема приверженности больного применению дженериков. Результаты представленных исследований будут способствовать оптимизации применения дженериков в клинической практике.

Ключевые слова: дженерики, терапевтическая эквивалентность, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология.

Анализ ассортимента оригинальных и дженериковых гиполипидемических средств, используемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом II типа

И.С.Аносов, Ю.Ш.Гущина

Российский университет дружбы народов, Москва

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) II типа полноправно считается глобальной неинфекционной эпидемией. Ежегодно около 3,8 миллионов смертельных исходов связано с СД, большинство пациентов погибает от сердечно-сосудистых осложнений на фоне дислипидемий и артериальной ги-

пертонии. Коррекция дислипидемий занимает важнейшее место в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при СД. Исследования показывают, что нарушения липидного обмена у данной группы пациентов, обусловленные сопутствующими СД II типа ожирением и гиперинсулинемией, сохраня-

ются и после нормализации показателей гликемии.

Учитывая вышесказанное, для данной категории пациентов принципиальным является вопрос о терапии эффективными и безопасными оригинальными и дженериковыми гиполипидемическими лекарственными препаратами (ЛП).

Цель. Целью нашей работы является фармакоэкономическая оценка отечественного рынка оригинальных и дженериковых гиполипидемических средств и анализ их использования с целью профилактики и коррекции ССО у больных СД II типа.

Материалы и методы

Объектами нашего исследования послужили истории болезней пациентов с СД II типа, находящихся на лечении в стационарном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) г.Москвы в 2004-2009 гг.; ассортимент аптечных организаций оптового и розничного звена.

Источниками информации являлись данные клинических и эпидемиологических исследований СД; данные из историй болезни пациентов о проводимой гиполипидемической терапии; данные о стоимости ЛП (прайс-листы, базы данных); Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации; Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Все данные из историй болезни о показателях уровня липидов, назначаемых гиполипидемических ЛП, частоте их назначения и дозах использовались нами для дальнейшего анализа. Целевым значением в нашем исследовании являлся уровень общего холестерина (ОХС) крови менее 4,5 ммоль/л.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с СД II типа выраженная гиперлипидемия является основанием для длительной терапии ЛП, снижающими холестерин. В изучаемой популяции при поступлении в ЛПУ анализ на ОХС был взят у 236 (89,4%) пациентов. Согласно полученным результатам ОХС оказался завышен у 231 (97,8%) пациента, однако, на необходимое в таких случаях исследование развернутого липидного спектра были направлены лишь 23% пациентов. На уровне стационара гиполипидемические ЛП были назначены 46,2% пациентам. Уровень ОХС при выписке был изучен только у 35% пациентов. В ходе лечения дислипидемии уровень ОХС снижался приблизительно на 10%, однако, целевых значений ключевых показателей липидного обмена удалось достигнуть лишь у единиц.

В рамках проводимого нами маркетингового исследования было выявлено, что на российском фармацевтическом рынке представлены четыре основные группы ЛП для профилактики и коррекции дислипидемий: статины, фибраты, производные никотиновой кислоты, другие ЛП (производные тиоктовой кислоты, эзетимиб и др.).

Для проведения рациональной лекарственной терапии необходимо, чтобы на фармацевтическом рынке страны присутствовал необходимый ассортимент ЛП. При этом имеющийся ассортимент должен быть достаточно широким, полным и доступным за счет: а) современных ЛП, обладающих высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами; б) наличия ЛП, подходящих для комбинированной терапии в сочетании с другими группами ЛП (сахароснижающие, антигипертензивные), необходимых для дан-

ной категории пациентов в) дженериковых ЛП, одним из главных преимуществ которых, является сравнительно небольшая стоимость при хорошем терапевтическом эффекте, близком или идентичном оригинальному препарату. На российском фармацевтическом рынке доля гиполипидемических ЛП невелика и, как во всем мире, наблюдается тенденция широкого использования дженериков.

Гиполипидемическая терапия является пожизненной, по данным клинических исследований, только длительное и стабильное снижение уровня холестерина способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Наибольший интерес представляют ЛП группы статинов – ЛП первого выбора при повышенном уровне холестерина у больных СД II типа. На российском фармацевтическом рынке представлены шесть групп статинов: аторвастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин. Установлено, что на уровне стационара наиболее часто используемыми являлись аторвастатин и симвастатин.

При анализе назначения аторвастатина с учетом торговых названий выявлено, что наиболее часто пациентам назначались дженериковые ЛП аторис (17,0%), липтонорм (58,3%), торвакард (12,2%), оригинальный ЛП липримар назначался в 12,5% случаев. Средняя стоимость 4-х недельной монотерапии данными ЛП составляет 337,5 руб., 282,0 руб., 376,3 руб. и 655,0 руб. соответственно. Средняя стоимость месячного курса терапии ЛП аторвастатина составляет 396,6 руб. Вышеупомянутые ЛП входят в список ЖНВЛС и составляют лишь 31% от зарегистрированных в России ЛП аторвастатина. Всего на российском фармацевтическом рынке представлены 13 ЛП данной группы, из них 23,0 % принад-

лежат отечественным производителям. Наиболее дешевым является курс терапии индийским дженериком атомаксом (297 руб./месяц), наиболее дорогостоящим – курс оригинальным ЛП липримар, произведенным в Германии.

В группе симвастатина по частоте назначения также лидируют дженериковые ЛП: вазилип (10,8%), симвакард (45,0%), симгал (10,2%). Оригинальный препарат зокор назначался в 34% случаев. Средняя стоимость 4-х недельной монотерапии данными ЛП составляет 301,3 руб., 264,5 руб., 281,3 руб. и 472,0 руб. соответственно. Назначаемые препараты входят в список ЖНВЛС и составляют 19,0% зарегистрированных в России ЛП симвастатина. На сегодняшний день в России зарегистрирован 21 препарат данной группы, из которых 29,0% выпускается российскими производителями. Средняя стоимость месячного курса терапии ЛП симвастатина составляет 293,2 руб. Наиболее дешевым ЛП из группы симвастатина является российский дженерик – атеростат (80 руб./месяц), наиболее дорогостоящим – оригинальный ЛП зокор (Нидерланды).

Несмотря на доказанную эффективность, ЛП групп правастатина, розувастатина, флувастатина, ловастатина в нашей популяции не назначались. Вероятнее всего это обусловлено высокой стоимостью данных ЛП и недостаточной осведомленностью врачей относительно использования и эффективности новых гиполипидемических ЛП.

Выводы

Согласно проведенному анализу, на РФР представлен широкий ассортимент ЛП группы статинов, необходимых для проведения адекватной гиполипидемиче-

ской терапии, в т.ч. дженериковых ЛП. Можно предположить, что причинами ограниченного назначения липидснижающих ЛП и редкого достижения целевых уровней липидов крови на фоне проводимой терапии является недостаточная осведомленность врачей о доказанной эффективности проведения такой терапии у больных СД II типа, а также относительно высокая стоимость данных ЛП. Таким образом, для более эф-

фективной коррекции дислипидемий у больных СД II типа следует проводить просветительскую работу среди врачей амбулаторно-стационарного звена с целью ознакомления их с современными рекомендациями по профилактике ССО, а также возможного использования дженериковых ЛП, как более экономичных аналогов, для проведения гиполипидемической терапии.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности фозиноприла, амлодипина и вальсартана при лечении пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой

А.Н.Аносов, А.Л.Хохлов

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Артериальная гипертензия (АГ) сравнительно редко присутствует у пациентов в качестве единственного заболевания. Очень часто преобладают случаи сочетания ее с рядом других патологий, когда имеется общность патогенетических процессов, взаимозависимость возникающих изменений, влияющих на прогноз больных, тактику ведения пациентов, эффективность и безопасность лекарственной терапии. Такой актуальной проблемой является тактика лечения АГ у больных с бронхиальной астмой (БА). Стандартная фармакотерапия БА (симпатомиметики, глюкокортикоиды) вследствие своих нежелательных явлений усугубляет течение АГ [1]. В свою очередь, даже кардиоселективные бета-адреноблокаторы, индуцируют астматические приступы [2], а ингибиторы АПФ способны вызывать сухой кашель в 7-30%, который может расцениваться как эквивалент приступа астмы [3, 4, 5]. До настоящего времени нет единого мнения о препаратах выбора для лечения АГ у больных БА, в связи с чем, в клинической практике мы встречаем пациентов, не получающих адекватного лечения. Таким образом, возникает необходимость внесения дополнительной коррекции при проведении рациональной фармакотерапии.

Цель исследования. Изучить эффективность, безопасность, влияние на

качество жизни фозиноприла, амлодипина, вальсартана при лечении АГ у пациентов с БА.

Материалы и методы

Проводилось комплексное обследования 81 пациента с АГ I-II степени и БА легкой и средней степени тяжести. Больные были рандомизированы на три группы по 27 человек. Первая группа (I) получала фозиноприл (моноприл, «Bristol Maier», Италия) в стартовой дозе 10 мг/сутки; вторая группа (II) – амлодипин (Тенокс «KRKA», Словения) – 5 мг/сутки, третья (III) – вальсартан (Дивован «Novartis» США) в начальной дозе 40 мг/сутки. При необходимости к каждой группе добавлялся диуретик (гипотиазид 12,5 мг/сут). Кроме этого, все пациенты получали стандартную противоастматическую терапию. Средний возраст пациентов I группы составил 52,56±8,47 лет, II группы – 54,21 ±9,02 года, III – 53,22±6,73 лет. Включение в исследование проводилось после предварительного отмывочного периода, равного 5 периодам ранее получаемых гипотензивных препаратов. Исходно и через 6 месяцев выполнялась эхокардиография на аппарата «Vivid-3 Expert» (General Electric) в В- и D-режиме. Определялась масса миокарда ЛЖ по ASE, фракция выброса (мо-

дифицированный метод Симпсона). Антигипертензивная эффективность фармакотерапии оценивалась с помощью суточного мониторирования АД (СМАД). Качество жизни пациентов изучали по шкалам SF-36 и 100-мм.

Результаты и их обсуждение

Целевого уровня АД на фоне лечения достигли 74,1% (20/27) человек в первой группе, 73,1% (19/26) – во второй, 74,1% (20/27) человек в третьей группе. Средняя суточная доза фозиноприла при этом составила 17,4±6,6 мг, амлодипина – 7,0±2,8 мг, вальсартана – 82,96±21,98 мг. Комбинированная терапия использовалась у 40,7% (11/27), 46,1% (12/26) и 44,4% (12/27) пациентов соответственно.

В динамике по результатам суточного мониторирования АД отмечалось равномерное снижение САД и ДАД во всех группах. При проведении межгруппового сравнения на фоне терапии амлодипином уровень САД, ДАД и ЧСС оказался несколько больше, чем в двух других группах.

Во всех лекарственных группах наблюдалось положительное влияние на ремоделирование сердца в виде уменьшения массы миокарда левого желудочка. Более выраженный эффект наблюдался у пациентов, получавших вальсартан 7,6%.

На фоне лечения наблюдался статистически значимый прирост ФВ в группе амлодипина на 4,9%

(исходно 61,7±4,4%, через 6 месяцев 64,7±5,8%, p=0,03). В группе вальсартана имела место такая же тенденция, ФВ увеличилась на 5,7%, однако изменения не достигли уровня статистической значимости (исходно: 62,1±5,9%, через 6 месяцев 65,7±4,5%, p=0,16). На фоне терапии фозиноприлом ФВ снижалась на 3,4% (от 63,9±4,4% до 65,0±4,7%, p=0,65).

В ходе лечения наблюдались следующие нежелательные реакции. В I группе у 6 пациентов (22,1%) к концу исследования отмечалось появление сухого кашля (не потребовало отмены лечения, но оказало влияние при оценке качества жизни пациентов). Во II группе у 2 человек (7,4%) было зарегистрировано нарушение ритма сердца в виде частой желудочковой экстрасистолии. Это было расценено как нежелательный побочный эффект, связанный с приемом препарата. Нарушение ритма в первом случае купировалось после отмены препарата (исключение из исследования), во втором случае после уменьшения дозы. В дальнейшем расчеты в группе амлодипина проводились по 26 пациентам. Так же в группе амлодипи-

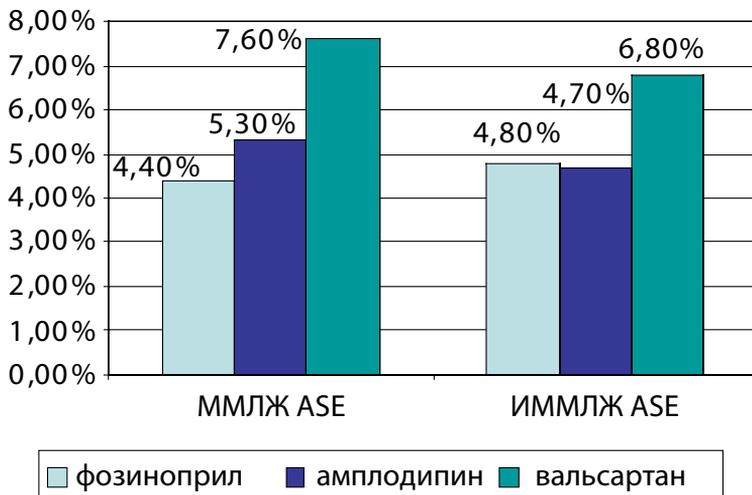


Рис. 1. Влияние антигипертензивной терапии фозиноприлом, амлодипином и вальсартаном на ремоделирование сердца

на у 1 пациентки (3,7%) было зафиксировано появление отеков, которые прошли самостоятельно и не потребовали коррекции терапии. В III группе нежелательные реакции не отмечались.

Важным аспектом эффективности и безопасности терапии является субъективная оценка пациентами изменения своего здоровья на фоне лечения. Терапия вальсартаном способствовала статистически значимому приросту показателей физического и психического здоровья ($\Delta\text{ФЗ}=+16,1\%$, $p=0,001$ и $\Delta\text{пз}=+22,8\%$, $p<0,001$ соответственно) и общей оценки самочувствия по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ($\Delta 100\text{мм}=+18,3\%$, $p<0,001$). В группе амлодипина зарегистрировано статистически значимое улучшение общего самочувствия по ВАШ ($\Delta 100\text{мм}=+16,4\%$, $p=0,011$), максимально выраженный прирост показателя физического здоровья ($\Delta\text{ФЗ}=+21,1\%$, $p=0,142$) и не большая динамика уровня психического здоровья ($\Delta\text{пз}=3,0\%$, $p=0,596$). В группе фозиноприла изменения качества жизни были наименьшими: уровень физического здоровья увеличился ($\Delta\text{ФЗ}=+9,2\%$, $p=0,014$), психического здоровья ($\Delta\text{пз}=11,9\%$, $p=0,012$), показатель общего самочувствия по ВАШ изменился на ($\Delta 100\text{мм}=9,6\%$, $p=0,015$). Итак, наиболее благоприятное воздействие на качество жизни наблюдалось в группах вальсартана и амлодипина, меньшее влияние фозиноприла, вероятно обусловлено развитием нежелательных реакций у данной категории пациентов.

Выводы

1. При сопоставимой эффективности фозиноприла, амлодипина и вальсартана по достижению «целевого» уровня

АД, амлодипин и вальсартан оказывают более выраженное, чем фозиноприл положительное влияние на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой.

2. При сравнительной оценке лечения артериальной гипертензии у пациентов с бронхиальной астмой вальсартан является самым безопасным препаратом, который оказывает наиболее благоприятное воздействие на качество жизни, что нужно учитывать при выборе рациональной фармакотерапии.

Список литературы

1. *Wong C.S., Pavord I.D., Williams J. et al.* Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma // *Lancet* 1990; 336:1396.
2. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E.* Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2:CD002992.
3. *Bucknall C.E., Neilly J.B., Carter R. et al.* Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors // *Br Med J (Clin Res Ed)* 2006; 296:86.
4. *Kaufman J., Casanova J.E., Riendl P., Schleuter D.P.* Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin converting enzyme inhibitors // *Chest* 2005; 95:544.
5. *Lunde H., Hedner T., Samuelsson O. et al.* Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors // *Br Med J* 1994; 308:18.

Проблемы применения генериков в урологической практике

А.Б.Батько, Р.А.Осешнюк

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

α_1 -адреноблокаторы (α_1 -АБ) являются препаратами выбора в коррекции симптомов нарушения нижних мочевых путей. Назначение α_1 -АБ при этом позволяет добиться уменьшения выраженности симптомов на 50% и увеличения скорости потока мочи на 30%. Это статистически подтверждено плацебо-контролируемыми исследованиями. Эксперты признают, что не существует различий в эффективности присутствующих на рынке α_1 -АБ, хотя с точки зрения безопасности некоторые из них предстают более предпочтительными. В связи с этим следует учитывать, что информированное согласие предполагает разъяснение больному различий между «аналогами» лекарственных средств. Однако 60% врачей не знакомы с такой постановкой вопроса. Все α_1 -АБ, применяемые в практике врача-уролога, обладают сравнимой эффективностью, но различаются степенью безопасности, обусловленной в первую очередь влиянием на сосудистый тонус и артериальное давление.

Цель: сравнение побочных эффектов оригинального препарата тамсулози-

на «Омник» и его генерических аналогов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 125 пациентов с подтвержденным диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Пациенты были разделены на 5 групп с практически одинаковой симптоматикой, уровнем ПСА и артериальному давлению. Эффективность проводимой терапии оценивали по шкале IPSS. Критерием невозможности продолжать лечение служили следующие параметры: ортостатическая гипотензия, отсутствие эффекта от проводимой терапии, аллергические реакции на препарат.

Результаты и их обсуждение

Проведена сравнительная оценка оригинального препарата тамсулозина «Омник» и его генериков («Фокусин», «Тамсулон-ФС», «Гиперпрост», «Ревотарин»). Количество побочных эффек-

тов на фоне применения оригинальных $\alpha 1$ -АБ достоверно не превышало 1%, а в случае приема генериков, до 10% пациентов прекращали лечение из-за плохой переносимости, обусловленной в основном ортостатической гипотензией. Отсутствие эффекта от проводимой терапии в группе получающей оригинальный препарат не было. При приеме генериков индекс IPSS снижался незначительно (в пределах 10-15%). Очевидно, что несоответствие эквивалентности препаратов обуславливает необходимость увеличения дозы препаратов, а побочные эффекты этих лекарственных средств заставляют больных отказаться от лечения. Несомненно, актуальным остается вопрос и о стоимости генерических препаратов, которая, в ряде случаев, значительна завышена.

Выводы

Наиболее простое решение проблемы – допуск на фармацевтический рынок только качественных генериков. Целесообразно также разделение лекарственных средств по группам: 1 группа – оригинальные препараты, 2 группа – генерики, прошедшие клинические испытания на терапевтическую эквивалентность и не имеющим отличия биоэквивалентности от оригинального препарата; 3 группа – генерики, не прошедшие клинические испытания на терапевтическую эквивалентность, но допущенные к применению. Подобная классификация должна носить единый характер и иметь соответствующую маркировку на упаковке.

Анализ эффективности ампициллина/сульбактама в сравнении с амоксициллином при внебольничных пневмониях

А.А.Волков

Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург

Инфекции нижних дыхательных путей остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Для лечения нетяжёлых внебольничных пневмоний обычно используют антибиотики в лекарственных формах для приёма внутрь. Этиологически значимыми возбудителями внебольничных пневмоний являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Препаратами выбора для лечения больных с нетяжёлыми внебольничными пневмониями без сопутствующих заболеваний являются бета-лактамы и макролиды. У молодых лиц пневмонии чаще вызываются одним из возбудителей, а у лиц старше 60 лет ассоциациями возбудителей, большая часть которых представлены сочетаниями грамположительной и грамотрицательной флоры. При установлении диагноза пневмонии практическому врачу необходимо сразу же определить программу антибактериальной терапии, что означает выбор антибиотика первого ряда, его суточную дозу, способ применения и кратность введения препарата. В последующие дни решаются вопросы о целесообразности коррекции антибакте-

риальной терапии и об оптимальных сроках ее применения.

Цель. Изучить эффективность применения ампициллина / сульбактама в сравнении с амоксициллином у больных с внебольничными пневмониями.

Материалы и методы

Данное исследование носило характер открытого, рандомизированного. В исследование было включено 40 больных, у которых был поставлен диагноз внебольничной односторонней пневмонии. Все включённые в исследование пациенты были госпитализированы в отделение пульмонологии. В ходе исследования пациенты были рандомизированно разделены на две группы: 1-я группа (20 человек) получала терапию ампициллином / сульбактамом по 325 мг два раза в сутки, 2-я группа (20 человек) – в качестве терапии пневмонии получала амоксициллин по 500 мг два раза в сутки. Возраст пациентов от 20 до 60 лет. Средний возраст больных первой группы составил $39,30 \pm 5,93$, средний возраст пациентов второй группы составил $40,10 \pm 5,70$.

Больные обеих групп получали антибактериальную терапию в течение 7-10 суток. Критерием эффективности терапии были выбраны сроки выписки больных из стационара, продолжительность лихорадочного периода, оценка тяжести по шкале АРАСНЕ-II. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Excel 2003.

Результаты и их обсуждение

Сроки выписки из стационара у больных, получавших терапию ампициллином / сульбактамом составили $7,90 \pm 0,53$ суток. У больных второй группы, получавших терапию амоксициллином данные сроки составили $8,10 \pm 0,49$ суток ($p > 0,05$). Продолжительность лихорадочного периода у пациентов, получавших ампициллин/сульбактам составила $3,73 \pm 0,77$ суток, а у пациентов, получавших амоксициллин – $3,00 \pm 0,65$ суток

($p > 0,05$). Статистически значимых различий между двумя группами не получено. Средний показатель тяжести состояния по шкале АРАСНЕ-II у больных, получавших ампициллин/сульбактам составил $13,21 \pm 0,88$, а у пациентов, получавших амоксициллин – $13,00 \pm 0,87$ ($p > 0,05$). Анализ цен сравниваемых препаратов показал, что средняя цена препарата амоксициллин составляет рублей $138,02 \pm 3,45$, в то время как средняя цена препарата ампициллин/сульбактам $318,02 \pm 7,05$ рублей.

Выводы

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать вывод о том, что препарат амоксициллина не уступает по эффективности препарату ампициллина / сульбактама при внебольничных пневмониях.

«Генерики» биологически активных добавок на основе цеолитов

К.С.Голохваст

Институт нефти и газа Дальневосточного государственного технического университета, Владивосток

Биологически активные добавки (БАД) на основе цеолитов в последнее время активно выходят на рынок фармацевтических средств как России и СНГ, так и всего мира.

Согласно результатам проведенных исследований, цеолиты проявляют антитоксические, иммуностимулирующие, антиоксидантные, регенерирующие, антимикробные, противовирусные, адаптирующие и другие биологические свойства [1-3]. Применяются БАД на основе цеолитов при очень широком спектре заболеваний: болезни кожи, онкологические заболевания, иммунодефициты, некоторые болезни соединительной ткани, гастроинтестинальные болезни, диабет, сердечно-сосудистые болезни, болезни кроветворения, заболевания централь-

ной нервной системы и нейромышечные нарушения, заболевания печени, при дисбактериозах, при лечении микозов, аллергических заболеваниях, для детоксикации (тяжелые металлы, радионуклиды, токсины, альдегиды, газы, шлаки).

Мы решили изучить рынок БАД на основе цеолитов, чтобы определить какие их виды чаще всего находят свое применение в качестве основы.

Результаты

БАД на основе природных минералов появились сравнительно недавно. Ниже мы приводим данные о некоторых, имеющих на данный момент, медицинских и ветеринарных биологически активных добавках на основе цеолитов (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые генерики биологически активных добавок на основе цеолитов

| Коммерческое название | Производитель или поставщик | Вид цеолита, месторождение |
|-----------------------|--|---|
| ACZ nano | Results RNA (США) | клиноптилолит |
| Бактистатин | ОАО «Щелковский витаминный завод» (Россия) | нет данных |
| Бицеол | НПВ ООО «Цеолит» | клиноптилолит, Шивертуйское месторождение |
| Литовит | НПФ «Новь» (Россия) | клиноптилолит, Холинское месторождение |
| Megamin | Tribo Min (Хорватия) | клиноптилолит |

| | | |
|---|-----------------------------------|---|
| Natural Cellular Defense | Waiora (США) | клиноптилолит |
| Оптисорб | НПФ «Новь» (Россия) | клиноптилолит, Холинское месторождение |
| Сахабактисубтил | ГНУ ЯНИИСХ СО РАСХН (Россия) | клиноптилолит |
| Super-Z-Lite Zeolite | Omica Organics (США) | нет данных |
| Цесейдин | ОАО «БИОСП» (Россия) | клиноптилолит, Шивертуйское месторождение |
| ZNatural | LifeLink Pharmaceuticals (США) | нет данных |
| Natural Cellular Zeolite Powder (ZeoPure) | Zeo Health (США) | нет данных |
| Ultra Liquid Zeolite | Liquid Zeolite Company Inc. (США) | нет данных |

Выводы

Практически во всех БАД используется разновидность цеолита – клиноптилолит, как наиболее употребимый в медицинских и ветеринарных целях. Используется цеолит как в сухом виде (Литовит, Бактистатин), так и в виде растворов в воде (Super-Z-Lite Zeolite, Ultra Liquid Zeolite). При описании БАД на основе цеолита важны физико-химические характеристики, такие как диаметр частиц, соотношение фракций, удельная поверхность, катионно-обменные свойства, способ измельчения и некоторые другие. Ряд производителей, к сожалению, не указывают даже месторождение цеолита.

Стоит отметить, что на данный момент, кроме цеолитов, в медицине и ветеринарии используют биологически активные добавки и лекарства на основе других природных минералов: глауконита, монтмориллонита, шунгита, бентонита и других.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа У. М. Н. И. К.).

Список литературы

1. *Голохваст К.С., Паничев А.М.* Цеолиты: обзор биомедицинской литературы // *Успехи наук о жизни*, 2009. – №1. – С. 118-153.
2. Clinical evidence supporting the use of an activated clinoptilolite suspension as an agent to increase urinary excretion of toxic heavy metals / *J.L.Flowers, S.A.Lonkey, E.J.Deitsch* // *Nutrition and Dietary Supplements*, 2009. – №1. – P. 11–18.
3. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic activity // *Pavelic K., Katic M., Sverko V., Marotti T., Bosnjak B., Balog T., Stojkovic R., Radacic M., Colic M., Poljak-Blazi M.* // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2002. – № 128. – P. 37-44.

Оценка безопасности применения генериков в странах СНГ: проблемы и перспективы

Т.А.Гуськова

НИИ фармации Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, Москва

Согласно определению, изложенному в Директиве 2001/83/ стран ЕС генерическим считается лекарственное средство, идентичное по количественному и качественному составу действующих веществ, в той же лекарственной форме, что и референтный препарат и чья биоэквивалентность референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности. Эти препараты не должны отличаться от зарубежных прототипов по эффективности и безопасности. Достигнуть этого можно только в том случае, если воспроизведенный препарат по всем показателям, заложенным в соответствующей документации, не отличается от своего зарубежного прототипа. Однако полное совпадение состава лекарственной формы созданного в России препарата и его прототипа достигается редко, особенно это касается таблеток, капсул, суппозиторий и мазевых форм. Российские производители при создании препаратов, как правило, используют вспомогательные вещества отечественного производства. Это могут быть вспомогательные вещества нефармакопейного качества или отличающиеся от зарубежных аналогичных вспомогательных

веществ по отдельным параметрам качества [2]. Кроме того, вспомогательный состав лекарственной формы препарата (красители, стабилизаторы и др.) часто является «ноу-хау» и не может быть использован в отечественных разработках в полном объеме. Все это свидетельствует о том, что отечественные генерики часто не являются точной копией зарубежных аналогов. Поэтому прежде чем передать такой «генерик» в клинику, следует оценить его безопасность в сравнении с зарубежным аналогом. Особое внимание при изучении безопасности воспроизведенных в России лекарственных средств необходимо обратить на препараты, полученные с помощью биотехнологии, генной инженерии, а также изготовленные из растительного сырья, в состав которого входят трансгенные растения [4]. Безопасность каждого лекарственного средства оценивается по соотношению его эффективности и токсичности. О равной эффективности воспроизведенного препарата и его прототипа можно судить по сравнительной биоэквивалентности, которая свидетельствует о скорости и полноте поступления действующего вещества из лекарственной формы в организм. Контроль идентичности вспо-

могательных веществ или примесных соединений и их влияние на токсичность готовой лекарственной формы препарата данное исследование не обеспечивает. Поэтому на стадии доклинического изучения воспроизведенного лекарственного препарата необходима оценка его токсичности в сравнении с прототипом. В настоящее время в России проводятся сравнительные токсикологические исследования генерика и референтного препарата в следующих случаях: а) если лекарственные препараты отличаются по составу лекарственной формы от аналогичных препаратов, зарегистрированных в России; б) если препараты не отличаются по составу лекарственной формы, но содержат ингредиенты не фармакопейного качества; в) если препараты получены на основе биотехнологии. Минимальный объем токсикологических исследований воспроизведенных лекарственных средств включает: 1) сравнительное изучение острой токсичности на грызунах при том способе введения, который указан в инструкции по применению препарата; 2) сравнительное изучение субхронической токсичности на животных, как правило, грызунах, при введении препарата не менее 2 недель, при способе применения, указанном в инструкции, в дозах, вызывающих токсический эффект, с обязательным гистологическим исследованием внутренних органов и области введения препарата. Ежедневное введение сравниваемых лекарственных форм препаратов в высоких дозах дает возможность оценить токсичность минорных примесей или вспомогательных веществ, которые отличают воспроизведенный препарат от его прототипа. Исследования токсичности лекарственных препаратов на экспериментальных животных

позволяют увидеть изменения структуры внутренних органов, что невозможно при оценке биоэквивалентности или сравнительных клинических испытаниях препаратов. В качестве примера можно привести экспериментальное исследование *in vivo*, где было изучено воздействие примесей, содержащихся в генериках цефотаксима индийского производства на состояние микроциркуляции в ишемизированных и интактных мышцах животных [5]. Золотистым хомячкам вводили примеси, полученные при фильтровании 1 г цефотаксимов производства Alkem (Таксим), Lupin (Цефантрал) в сравнении с клафораном (Aventis) и физраствором. Параметром оценки состояния микроциркуляции являлась функциональная плотность капилляров (ФПК). При гистологическом исследовании твердые частицы примесей выявлялись в капиллярах мышц животных, которым вводили фильтраты цефантрала и таксима. После введения физраствора или фильтрата клафорана частиц примесей в капиллярах выявлено не было. Твердые частицы примесей могут ухудшать микроциркуляцию тканей, в которых уже имеются нарушения микроциркуляции. В клинической практике такие состояния наблюдаются при травмах (или политравме), массивных хирургических вмешательствах, сепсисе, шоке. Поэтому у пациентов с нарушениями микроциркуляции (травма, хирургические операции, сепсис) введение генериков цефотаксима, содержащих большое количество примесей, может способствовать дальнейшему снижению функциональной активности микроциркуляторного русла и приводить к развитию тяжелых осложнений (респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность). Новое вспомогательное вещество, привнесен-

ное в составе генерика, следует рассматривать как новое действующее вещество с соответствующим «полным» набором исследований, включая токсикологические. В настоящее время необходимо разрабатывать единые требования к оценке безопасности генериков для стран СНГ, гармонизированные с рекомендациями ЕС. Это особенно важно для оценки безопасности биотехнологических генериков (большая молекулярная масса, не всегда известна формула, молекула трехмерная), которая должна проводиться в большем объеме, чем аналогична оценка безопасности синтетических лекарственных средств (малая молекулярная масса, известная и воспроизводимая формула), поскольку даже незначительные изменения при производстве биопрепаратов могут приводить к непредсказуемым последствиям [3]. С особой осторожностью следует подходить к оценке безопасности уникального использования наночастиц в качестве

«контейнеров» доставки известных лекарственных препаратов, которое делает их такими привлекательными для применений в медицине, может быть связано с потенциальной токсичностью. Хотя токсичность конкретного лекарственного препарата может быть хорошо известна, токсичность его наноразмерной формы может разительно отличаться.

Список литературы

1. **Гуськова Т.А.** Токсикология лекарственных средств. М.: МДВ. 2008.
2. European Pharmacopoeia 6.0 (01/2008:50400).
3. **Gao X. et al.** // J Control Release. Jun 2, 2007.
4. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (CPMP/QWP/2819/00 Rev 1, EMEA/CVMP/814/00 Rev 1).
5. **Lehr H.-A. et al.** // Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 514-20.

Клиническая оценка эффективности препарата дибикор у больных сахарным диабетом

Т.П.Демичева, Е.Н.Смирнова, Р.А.Зиатдинова, М.В.Барышникова

Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера, Пермь

Цель лечения сахарного диабета (СД) заключается в компенсации углеводного обмена и снижении риска развития его осложнений. В этих процессах существенную роль играет обмен серосодержащих соединений, к которым относятся: цистеин, гомоцистеин, таурин или 2-аминоэтансульфоновая кислота ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$). На основе таурина сотрудниками Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, Института биофизики МЗ РФ и Волгоградского Государственного Медицинского университета МЗ РФ разработан препарат «ДИБИКОР». Использование для лечения СД средств естественного происхождения давно привлекало внимание врачей. Возможно, применение естественных соединений, в частности таурина (дибикора), поможет «пролить свет» на патологические процессы, происходящие при течении основного заболевания и его осложнений.

Цель работы. Оценить эффективность использования дибикора у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Обследовано 20 больных СД типа 2 с избыточной массой тела. Их средний возраст составил 66 лет. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 10 лет. Углеводный обмен не был компенсирован (HbA1c – $8,1 \pm 0,6\%$). Лечение

состояло из приема дибикора в дозе 1 г (4 таблетки) в сутки в течение 1 месяца на фоне стабильной сахароснижающей терапии. До и после лечения определяли индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), концентрацию глюкозы крови, липидограмму, другие биохимические показатели крови. Исследовалась вариабельность ритма сердца методом временного и частотного анализа на коротких участках записи. Полученные данные были подвергнуты математическому статистическому анализу с помощью программного пакета Microsoft Excel. Рассчитывались средние величины и ошибки средних ($M \pm m$). Достоверность различий между показателями до и после лечения оценивали с применением t-критерия Стьюдента для независимых величин; для оценки достоверности динамики – для попарно связанных величин ($\Delta\text{ср.}/m\Delta\text{ср.}$). Различия сравниваемых показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты их обсуждение

После месячного применения дибикора (рис.1) из всех контролируемых показателей только уровень HbA1c оказался достоверно ниже исходного ($5,9 \pm 0,6\%$; $p < 0,01$). Снижение гликемии натощак (с $8,3 \pm 1,5$ до $6,8 \pm 1,5$ ммоль/л), уровня ОХС (с $6,26 \pm 0,4$ до $5,6 \pm 0,4$ ммоль/л)

и общего билирубина (с $13,9 \pm 1,6$ до $10,7 \pm 2,4$ ммоль/л) не было достоверным. В то же время средняя разность показателей до и после лечения превышала ошибку средней разности ($\Delta\text{ср.}/m\Delta\text{ср.}$) в 2 и более раз, что отражало достоверную (с вероятностью ошибки между 1 и 5%) динамику этих показателей в процессе лечения.

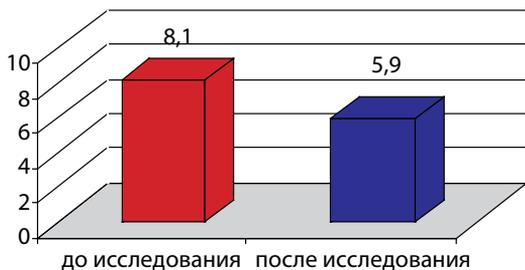


Рис.1. Динамика уровня HbA1c до и после применения дибикора.

Известно, что при снижении доли гликированного гемоглобина на 1/10 риск прогрессирования диабетической ретинопатии снижается примерно на 45%. Использование дибикора в течение 1 месяца привело в среднем по группе к снижению уровня гликированного гемоглобина до нормы.

Анализ вариабельности сердечного ритма продемонстрировал ее снижение у наблюдавшихся больных в исходном состоянии, как по частотным, так и временным показателям. Это сочеталось со снижением общей мощности спектра (TP) до 233 мс^2 . Снижение вариабельности ритма сердца наблюдается при тревожных и депрессивных состояниях.

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов до и после лечения показал увеличение мощности HF с $48,2 \pm 4,7$ до $60,5 \pm 6,2 \text{ мс}^2$ и повышение общей мощности спектра в 1,5 раза, что указывало на активацию парасимпатической нервной регуляции. Повышение вагусной активности сердца способствует формированию электрической стабильности миокарда. На индекс массы тела препарат достоверного влияния не оказывал. Ни у кого из больных не отмечено побочных эффектов, в частности аллергических реакций на препарат.

Выводы

1. Терапия сахарного диабета у больных с избыточной массой тела дибикором в дозе 1 г в сутки в течение 1 месяца приводила к достоверному снижению и нормализации уровня гликированного гемоглобина, т. е. эффективность применения дибикора не подвергается сомнению.
2. Препарат оказывал гиполлипидемическое действие (вызывал снижение уровня общего холестерина).
3. В процессе лечения дибикором возрастала вариабельность сердечного ритма: увеличивались общая мощность спектра и мощность высокочастотных волн, что указывало на активацию парасимпатической нервной регуляции и стабилизацию сердечного ритма.
4. Препарат дибикор может быть рекомендован в комплексном лечении больных сахарным диабетом типа 2.

Антигипертензивная эффективность и нефропротективные свойства дженерика валсафорса у больных артериальной гипертензией

Е.А.Дербенцева, М.Л.Максимов, О.В.Дралова, Т.А.Эсаулова, Д.Ш.Дубина

*Астраханская государственная медицинская академия, Астрахань
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

Препаратом-дженериком называется лекарственный препарат, срок действия патентной защиты на который уже закончился. В среднем этот период равен 20 годам: от момента начала тестирования новой молекулы до появления нового препарата на рынке (около 10-15 лет) и его внедрения и продвижения в широкой клинической практике (около 5 лет). В связи с этим пациенты и врачи, как правило, вначале сталкиваются с оригинальным препаратом, и лишь затем с его дженериками. На долю дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке (по различным данным) приходится от 78 до 95%. Рынок стран большой семерки формируется следующим образом: в США – 12% дженериков, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Англии – 55%, в Италии – 60%, в Канаде – 64% [1].

Выбор российских потребителей как правило обусловлен меньшей стоимостью дженериков по сравнению с оригинальными препаратами.

Одним из наиболее клинически изученных блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на сегодняшний день следует по праву считать валсартан. Гипотензивная и органопротективная эф-

фективность, а также безопасность и хорошая переносимость валсартана (оригинальный препарат диован) подтверждены в многоцентровых клинических исследованиях [2-5]: LIFE HEART, MARVAL, PREVAIL, Val-Syst, и др.

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность, безопасность и переносимость применения препарата дженерической линии валсафорса (ОАО «Синтез», Россия) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и микроальбуминурией (МАУ).

Материалы и методы

В исследование были включены 46 пациентов, мужчины и женщины 45-65 лет с МАУ и АГ I-II степени. Время наблюдения составило 16 недель. Валсартан назначался в монотерапии 1 раз в сутки в дозе 80 мг (22 пациента), и 160 мг (24 пациента). Исследуемые параметры: снижение суточной микроальбуминурии, снижение АД, безопасность и переносимость. Показатели эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по данным офисного измерения АД, суточного мониторирования АД, динамике показателей ЭКГ, ЭхоКГ, био-

химического анализа крови с расчетом СКФ. Изменения параметров микроальбуминурии оценивали по экскреции альбумина с мочой от 20 до 200 мг/л по результатам экспресс-теста (тест-полоски для иммунологического, полуколичественного определения микроальбуминурии Микраль-тест®, «Рош Диагностика ГмБХ», Германия). Для оценки переносимости препарата пациентами заполнялся соответствующий опросник.

Результаты и их обсуждение

Валсартан оказывал достоверно выраженный гипотензивный эффект у пациентов с АГ I-II степени и МАУ ($p < 0,05$). Так в группе пациентов, получающих 80 мг валсартана через 4 недели было отмечено снижение САД на $9,1 \pm 0,5$ мм рт.ст., через 8 недель – на $11,8 \pm 0,9$ мм рт.ст., через 16 недель – на $14,9 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 4 недели терапии валсартаном 80 мг составило $7,6 \pm 0,6$ мм рт.ст., через 8 недель – $8,3 \pm 0,6$ мм рт.ст., через 16 недель – $10,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В группе пациентов, получающих валсартан 160 мг через 4 недели было отмечено снижение САД на $12,3 \pm 1,0$ мм рт.ст., через 8 недель – на $14,8 \pm 1,2$ мм рт.ст., через 16 недель – на $18,2 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 4 недели терапии валсартаном 160 мг составило $9,5 \pm 0,9$ мм рт.ст., через 8 недель – $10,8 \pm 0,8$ мм рт.ст., через 16 недель – $13,2 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

В исследовании VALOR с применением оригинального препарата диована у пациентов с умеренной и тяжелой систолической АГ через 8 недель терапии валсартаном в дозе 160 мг/сут получено снижение АД на 20,7 мм рт.ст.

По результатам иммунологического, полуколичественного экспресс-

определения микроальбуминурии получены достоверные данные нефропротективного действия валсартана ($p < 0,05$). Оценивалась доля пациентов (%), у которых было отмечено снижение выраженности МАУ через 16 недель терапии. Учитывая три зоны чувствительности тест-полосок (цветовая индикация более 20 мг/л, более 50 мг/л и более 100 мг/л), были получены следующие результаты: в группе пациентов, которые получали валсартан 80 мг, отмечено снижение МАУ у 12 больных (54,5%), из них 3 пациента с МАУ 20 мг/л (снижение до нормальных значений), 3 пациента с МАУ 50 г/л (снижение до 20 мг/л), 4 пациента с МАУ 100 мг/л (снижение до 50 мг/л) и 1 пациент с МАУ 100 мг/л (снижение до 20 мг/л) и 1 пациент с МАУ 50 мг/л (снижение до нормальных значений); в группе пациентов, получающих валсартан 160 мг, МАУ снизилось у 19 больных (79%), из них 6 пациентов с МАУ 20 мг/л (снижение до нормальных значений), 3 пациента с МАУ 50 г/л (снижение до 20 мг/л), 5 пациентов с МАУ 100 мг/л (снижение до 50 мг/л), 3 пациента с МАУ 100 мг/л (снижение до 20 мг/л) и 2 пациента с МАУ 50 мг/л (снижение до нормальных значений).

Нормальные значения уровня экскреции альбумина были достигнуты у 4 пациентов (18%) при терапии валсартаном 80 мг и 8 пациентов (33%) при терапии валсартаном 160 мг в течение 16 недель.

Переносимость и безопасность валсартана оценивалась клинически и на основе анализа заполнения опросников. Всеми пациентами переносимость терапии валсартаном была оценена положительно. Частота возникновения несущественных побочных эффектов (слабость, головная боль, потливость, кашель, диспепсия) не превышала 2%,

т.е. отмечалась у 1-2 пациентов. Более серьезных побочных эффектов отмечено не было.

Выводы

Дженерик валсафорс (ОАО «Синтез», Россия) продемонстрировал отчетливую клиническую эффективность, высокую безопасность и переносимость у больных АГ в сочетании с МАУ.

Список литературы

1. **Талибов О.Б.** Дженерики и эквивалентность лекарственных препаратов / О.Б. Талибов . – 2004. – Режим доступа: <http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=919>.
2. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study / **E. Malacco [et al.]** // Clin. Ther. 2003. – Nov;25(11). – P.2765–2780.
3. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study / **E. Malacco [et al.]** // Clin. Ther. – 2004 Jun; 26(6). – P. 855-65.
4. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / **S. Mochizuki [et al.]**. – Lancet. – 2007. – № 369. – P. 1431-1439.
5. **Viberti G., Wheeldon N.M.** for the MARVAL study investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / G. Viberti, N.M. Wheeldon // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 672-678.

Применение антимикробных препаратов в акушерско-гинекологической практике в Российской Федерации: бренды vs генерики

Е.В.Довгань, В.В.Рафальский

Институт клинической фармакологии, Смоленск

В настоящее время в России крайне неблагоприятным остается репродуктивное здоровье женщин, о чем свидетельствуют огромное число осложнений беременности и родов, сохраняющиеся высокими уровни материнской смертности, гинекологической заболеваемости, высокая распространенность бесплодия, невынашивания беременности. Острота демографических проблем в Российской Федерации требует всестороннего междисциплинарного изучения и преодоления негативных тенденции в состоянии здоровья женщин репродуктивного возраста.

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов занимают особое место в структуре общей заболеваемости на планете. Их значимость обусловлена прежде всего тем, что эти болезни затрагивают органы и ткани, относящиеся к репродуктивной системе, а следовательно имеют непосредственное влияние на репродуктивную функцию и продолжение рода на Земле.

Основой терапии инфекционных заболеваний остаются антимикробные препараты (АП). Особенности женско-

го организма во время беременности, родов, послеродового периода, периода лактации делают выбор АП более ограниченным. Во многих странах проводится постоянный мониторинг за назначениями АП у беременных с последующим анализом и выявлением типичных ошибок, допускаемых врачами.

Для выявления подобных ошибок используют фармакоэпидемиологические исследования, которые не требуя больших финансовых затрат, позволяют выявить существующие на уровне страны, региона или отдельных ЛПУ проблемы связанные с нерациональным применением любых лекарственных средств и разработать основные пути их решения. До настоящего времени количество ФЭ исследований в России ограничено, несмотря на то, что за рубежом они вошли в рутинную практику здравоохранения, и дают ценную информацию о стереотипах и безопасности применения ЛС в акушерстве.

Цель. Изучить структуру антибиотиков, назначаемых в акушерско-гинекологической практике в РФ и оце-

нить соотношение между оригинальными и генерическими антимикробными препаратами.

Материалы и методы

Исследование проводилось как одномоментное многоцентровое ретроспективное эпидемиологическое типа «поперечного среза» (cross-sectional) в 13 центрах (рис. 1) различных регионов РФ (Брянск, Владивосток, Калининград, Калуга, Киров, Курск, Мирный, Москва, Смоленск, Тюмень, Челябинск, Энгельс, Якутск).

кробного препарата в период исследования.

Первичная медицинская документация отбиралась методом случайной выборки. До начала исследования, исследовательские центры сообщали координатору о количестве пациентов, находящихся под наблюдением в ЛПУ. Исходя из этой цифры, для каждого центра была сгенерирована таблица случайных чисел для отбора медицинской документации. Медицинские документы отбирались для анализа по их номерам с использованием таблицы случайных чисел то тех пор, пока не было заполнено необходимое количество карт.

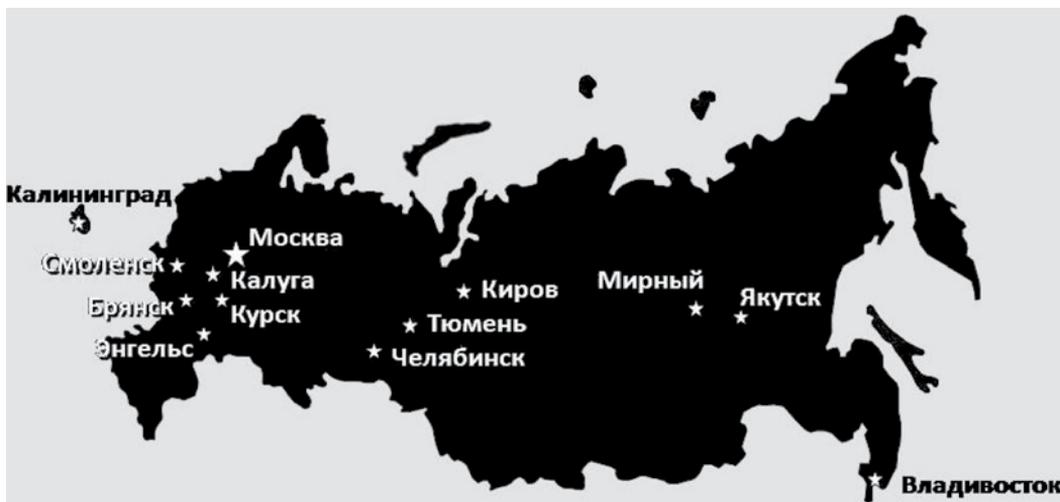


Рис. 1. Города, участвовавшие в исследовании ПАРАГОН.

В исследование включались женщины, обратившиеся за медицинской помощью в амбулаторные или стационарные ЛПУ акушерского или гинекологического профиля в Российской Федерации в течение 2007-2009 гг. и соответствующие приведенным ниже критериям.

Критерии включения:

Назначения, по крайней мере, одной дозы системного или местного антими-

На каждый случай анализа первичной медицинской информации заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой были указаны инициалы пациента, демографические данные (возраст, пол, вес), медицинский и гинекологический анамнез, назначавшиеся ЛС (торговое название препарата, режим его применения, длительность лечения и т.д.). В ИРК предусмотрены поля для описания инфекции, ее осложнений и исходов. В соответствующих разделах

отмечались проведения лабораторных, в том числе бактериологических методов исследования с указанием способа забора материала.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования был выполнен анализ 3786 первичных медицинских документов.

Было показано (табл. 1), что в акушерско-гинекологической практике в РФ наиболее назначаемым препаратом был метронидазол (25,2%), далее следовали гентамицин (9,7%), доксициклин (4,5%), цефазолин (4,5%), цефотаксим (4,4%), флуконазол (4,4%), цефтриаксон (3,5%) и другие (43,8%).

назначения которых составляла 1% и более. Анализ торговых названий антибактериальных препаратов, включенных в анализ (N=5196), позволил установить, что доля назначения генериков составляет 94,5%, а брендовых препаратов лишь 5,5%. Для отдельных антибиотиков (гентамицин, цефазолин, доксициклин, амикацин и пefлоксацин) на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрированы лишь генерические препараты и при исключении их из анализа соотношение оригинальных и генерических препаратов составляет 8,1% и 91,9%, соответственно.

В ходе исследования был рассчитан относительный удельный вес брендового и генерических препаратов для каж-

Таблица 1

Антибактериальные препараты, наиболее часто назначаемые в акушерско-гинекологической практике в РФ

| Препарат | Количество назначений | % |
|----------------|-----------------------|------|
| Метронидазол | 1882 | 25,2 |
| Гентамицин | 735 | 9,7 |
| Доксициклин | 350 | 4,5 |
| Цефазолин | 348 | 4,5 |
| Цефотаксим | 329 | 4,4 |
| Флуконазол | 326 | 4,4 |
| Цефтриаксон | 261 | 3,5 |
| Ципрофлоксацин | 253 | 3,4 |
| Джозамицин | 166 | 2,2 |
| Амикацин | 157 | 2,1 |
| Азитромицин | 142 | 1,9 |
| Ко-амоксиклав | 135 | 1,8 |
| Пефлоксацин | 112 | 1,5 |
| Другие | 2323 | 30,9 |

В анализ бренды/генерики включались антимикробные препараты, доля

каждого антибиотика (табл. 2). Установлено, что в 100% случаев назначался брен-

довый препарат джозамицина (Вильпрафен), очевидно, это объясняется отсутствием генериков этого антибиотика на отечественном фармацевтическом рынке. В 36,8% случаев назначался брендовый препарат азитромицина (Сумамед). Далее по частоте назначения (табл. 1) следовали брендовые препараты флуконазола (Дифлюкан) – 11,4%, амоксицилина/клавуланата (Аугментин) – 11,1%, цефотаксима (Клафоран) – 2,3% и метронидазола (Флагил) – 0,4%.

Представляет интерес изучение струк-

шее (1) у амоксицилина/клавуланата и пefлоксацина (табл. 3).

В ходе исследования было показано, что в акушерско-гинекологической практике в РФ наиболее часто назначаются небрендируемые генерики. Так, частота назначения небрендируемых генериков цефтриаксона составляет 94,3%, цефотаксима – 93%, доксициклина – 87,8%, ципрофлоксацина – 58,8% и для метронидазола данный показатель составляет 41,4%.

Был выполнен анализ произведе-

Таблица 2

Удельный вес брендовых и генерических антимикробных препаратов, назначаемых в акушерско-гинекологической практике в РФ

| МНН | Частота назначения, количество | Удельный вес брендового препарата, % | Удельный вес генерических препаратов, % | Зарегистрирован ли брендовый препарат в России |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Метронидазол | 1882 | 0,4 | 99,6 | Да |
| Гентамицин | 735 | 0 | 100 | Нет |
| Цефазолин | 350 | 0 | 100 | Нет |
| Доксициклин | 348 | 0 | 100 | Нет |
| Цефотаксим | 329 | 2,3 | 97,7 | Да |
| Флуконазол | 327 | 11,4 | 88,6 | Да |
| Цефтриаксон | 261 | 0 | 100 | Да |
| Ципрофлоксацин | 254 | 0 | 100 | Да |
| Джозамицин | 166 | 100 | 0 | Да |
| Амикацин | 157 | 0 | 100 | Нет |
| Азитромицин | 142 | 36,8 | 63,2 | Да |
| Ко-амоксиклав | 142 | 11,1 | 88,9 | Да |
| Пefлоксацин | 112 | 0 | 100 | Нет |

туры генерических препаратов, назначаемых в акушерско-гинекологической практике в РФ. Было показано, что в структуре назначений наибольшее число генериков (5) было выявлено у ципрофлоксацина и азитромицина, а наимень-

лей генерических антибиотиков, наиболее часто применяемых в акушерско-гинекологической практике в РФ. Из анализа были исключены небрендируемые генерики, что связано с невозможностью установить фирму-производителя.

Структура торговых названий генерических препаратов

| МНН | Торговое название генерика | Относительный удельный вес препарата, % |
|-------------------------|----------------------------|---|
| Метронидазол | Метронидазол | 41,4 |
| | Трихопол | 38,2 |
| | Метрогил | 20,4 |
| Доксициклин | Доксициклин | 87,8 |
| | Юнидокс солютаб | 22,2 |
| Цефотаксим | Цефотаксим | 93 |
| | Цефабол | 7 |
| Флуконазол | Микосист | 43,6 |
| | Флуконазол | 23,1 |
| | Флюкостат | 20,5 |
| | Дифлазон | 12,8 |
| Цефтриаксон | Цефтриаксон | 94,3 |
| | Стерицеф | 5,7 |
| Ципрофлоксацин | Ципрофлоксацин | 58,8 |
| | Цифран | 23,5 |
| | Ципринол | 11,8 |
| | Проципро | 2,95 |
| | Ципролет | 2,95 |
| Азитромицин | Азитрокс | 25 |
| | Зитролид | 25 |
| | Зи-фактор | 25 |
| | Азитромицин | 16,7 |
| | Азицид | 8,3 |
| Амоксициллин/клавуланат | Амоксиклав | 100 |
| Пефлоксацин | Абактал | 100 |

В ходе анализа производителей брендированных генерических антибиотиков было показано, что среди таких препаратов как метронидазол, доксициклин, цефтриаксон, ципрофлоксацин доля отечественных препаратов составляет 0% (табл. 4). Для ряда антибиотиков, напротив, доля отечественных препаратов была значительной: азитромицин (75%) и флуконазол (20,5%). Малый относи-

тельный удельный вес отечественных производителей может быть объяснен тем, что большинство генериков, производимых российскими компаниями, являются небрендированными.

Выводы

Наиболее назначаемыми антибиотиками в акушерско-гинекологической практике в РФ являются метронидазол

Структура производителей генериков, наиболее часто назначаемых в акушерско-гинекологической практике в РФ

| Торговое название препарата | Компания производитель | Страна | Относительный удельный вес препарата, % |
|-----------------------------|------------------------|------------|---|
| <i>Метронидазол</i> | | | |
| Трихопол | Польфарма | Польша | 38,2 |
| Метрогил | Юник Фармасьютикал | Индия | 20,4 |
| <i>Доксициклин</i> | | | |
| Юнидокс соллютаб | Астеллас Фарма Юроп | Нидерланды | 22,2 |
| <i>Цефотаксим</i> | | | |
| Цефабол | Аболмед | Россия | 7 |
| <i>Флуконазол</i> | | | |
| Микосист | Гедеон Рихтер | Венгрия | 43,6 |
| Флюкостат | Фармстандарт | Россия | 20,5 |
| Дифлазон | КРКА | Словения | 12,8 |
| <i>Цефтриаксон</i> | | | |
| Стерицеф | Ипка | Индия | 5,7 |
| <i>Ципрофлоксацин</i> | | | |
| Цифран | Ранбакси | Индия | 23,5 |
| Ципринол | КРКА | Словения | 11,8 |
| Проципро | Протекх Биосистемс | Индия | 2,95 |
| Ципролет | Д-р Редди`с | Индия | 2,95 |
| <i>Азитромицин</i> | | | |
| Азитрокс | Фармстандарт | Россия | 25 |
| Зитролид | Валента | Россия | 25 |
| Зи-фактор | Верофарм | Россия | 25 |

(25,2%), гентамицин (9,7%), доксициклин (4,5%) и цефазолин (4,5%).

Доля генерических антибактериальных препаратов, назначаемых в акушерско-гинекологической практике в РФ составляет 94,5%, а частота назначения брендовых препаратов составляет – 5,5%.

Наибольшая частота назначения брендового препарата была отмечена для джозамицина (Вильпрафен) – 100% и азитромицина (Сумамед) – 36,8%, а

наименьшая у метронидазола (Флагил) – 0,4%.

Наибольшее число генериков в акушерско-гинекологической практике в РФ было выявлено у ципрофлоксацина (n=5) и азитромицина (n=5), а наименьшее у амоксициллина/клавуланата (n=1) и пefлоксацина (n=1).

Наибольший относительный удельный вес среди брендированных генериков отечественного производства имеют азитромицин (75%) и флуконазол (20,1%).

Аторвастатин (аторис) в экономической оценке эффективности гиполипидемической терапии для коррекции атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме

А.Н.Жилина, А.Л.Хохлов, Е.В.Лейнова

*Ярославская Государственная медицинская академия, Ярославль
Дорожная клиническая больница ст. Ярославль ОАО РЖД, Ярославль
Городской эндокринологический центр, Ярославль*

Метаболический синдром представляет собой сочетание различных метаболических нарушений, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и приводящих к формированию комплекса взаимосвязанных хронических заболеваний – артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии. Одним из основных компонентов метаболического синдрома и фактором раннего формирования атеросклероза является дислипидемия. Широко обсуждается вопрос, что дислипидемия может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности (основного компонента и причины МС) вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы.

Цель исследования. Определить клинико-экономическую целесообразность применения ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина (аторис, KRKA) у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

Проведено обследование 40 пациентов, среди которых 77% женщин (n=31), средний возраст 56,24±3,8 лет и 23% мужчин (n=9), средний возраст 52,62±6,2 лет. У всех пациентов отмечалось ожирение по абдоминальному типу различ-

ной степени выраженности, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия I,II степени. Средняя масса тела составила 98,63 ± 12,45 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,2 ± 5,7 кг/м², соотношение окружность талии / окружность бедер (ОТ/ОБ) у мужчин 1,078 ± 0,2, у женщин 0,98 ± 0,08. Ожирение I степени отмечалось у 40% пациентов (n=16), ожирение II степени у 45% пациентов (n=18), ожирение III степени у 15% пациентов (n=6). Критериями исключения участия в исследовании были: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение последних 6 месяцев, заболевания печени с повышением уровня трансаминаз в крови более чем в 2 раза от верхней границы нормы, уровень триглицеридов в крови натощак более 400 мг/дл (4,5 ммоль/л), сахарный диабет в стадии декомпенсации.

После заполнения информированного согласия пациенты методом рандомизации 1:1 были разделены на 2 группы (по 20 человек в каждой). I Группа (основная) получали стандартную терапию + аторис (KRKA) в дозе 10 мг/сут в течение 5 месяцев на фоне рекомендаций по соблюдению диеты и повышению физической активности. II Группа (контрольная) получали стандартную терапию, рекомендации по соблюдению диеты и повышению физической активности. Па-

Анализ «затраты–эффективность»
CER=DC/EF (% снижения ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, КА, повышения ХС ЛПВП)

| № группы | Стоимость, руб. | CER Изменение показателей липидного спектра | | | | | CER SCORE |
|------------------|-----------------|--|--------|--------|---------|--------|--------------|
| | | ↓ ОХ | ↓ ТГ | ↓ ЛПНП | ↑ ЛПВП | ↓ КА | |
| I (основная) | 6660,25 | 203,6 | 296,0* | 151,2* | 434,5 * | 140,1* | 2421,9* |
| II (контрольная) | 2924,93 | 288,5 | 457,7 | 221,1 | 3179,2 | 248,1 | 4431,7 |

*Примечание: $p < 0,05$

пациенты обеих групп не различались по стандартной сахароснижающей и антигипертензивной терапии. Период наблюдения составил 5 месяцев. За весь период наблюдения терапия у пациентов обеих групп оставалась неизменной.

Результаты и их обсуждение

С целью оценки экономической эффективности проводимой терапии у пациентов обеих групп был рассчитан показатель «затраты-эффективность» (CER).

Результаты фармакоэкономического анализа стандартной терапии и в сочетании со статинами представлены в табл.1 Стоимость терапии для пациентов II группы за 5-месячный период лечения составила 2924,93 руб./чел. Добавление аторвастатина (аторис) к традиционной терапии увеличило стоимость лечения на 56,1% и составила 6660,25 руб./чел. За критерии эффективности принимались: 1) процент сни-

жения уровней ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, КА для пациентов каждой из групп. 2) динамика показателя 10-летнего фатального риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE. Наименьшее значение коэффициента CER указывает на большую эффективность и экономическую приемлемость.

В соответствии с показателем «затраты-эффективность» (CER) терапия пациентов II группы, несмотря на более низкую общую стоимость, является менее экономически приемлемой, чем для пациентов I группы.

Выводы

Согласно фармакоэкономическому анализу добавление аторвастатина к стандартному лечению метаболического синдрома характеризуется более высокой стоимостью лечения при низких показателях «стоимость–эффективность» (CER).

Генерические препараты в Кыргызстане: проблемы и перспективы

А.З.Зурдинов, Г.А.Кулушева, А.А.Зурдинова,
У.М.Тилекеева, С.Р.Молдоисаева

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева, Кыргызстан

В документе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященном разработке и внедрению национальной лекарственной политики в развивающихся странах, отмечается, что лекарственные средства (ЛС) должны быть качественными, безопасными и эффективными [1]. При этом очень важным является обеспечение как физической, так и экономической доступности ЛС. На 53-й Всемирной ассамблее здравоохранения (ВАЗ) было отмечено, что для трети населения земного шара даже основные лекарственные средства недоступны. Как известно, решение проблемы доступности ЛС в большинстве стран достигается производством и применением генерических препаратов (ГП), т.к. при этом производители несут меньше затрат в связи с тем, что они не обязаны повторять доклинические исследования и клинические испытания на людях, а следует в основном доказать биоэквивалентность ГП оригинальному препарату. Поэтому, производители ГП предлагают более низкую цену, поддерживая при этом рентабельность, и, поскольку генерики должны

обладать такими же терапевтическими свойствами как и оригинальные препараты, то стоимость лечения значительно снижается как для отдельного пациента, так и для лечебных учреждений. В данном случае оценка биоэквивалентности считается основным видом медико-биологического контроля качества ГП, и она принята в Европейском Союзе, в США и многих других странах.

Постоянно растущие затраты на лекарственное обеспечение населения вызывает озабоченность органов здравоохранения многих стран. По данным Ассоциации производителей ГП США (Generic Pharmaceutical Association), в этой стране за последние 10 лет (1999-2008 гг.) сэкономлено 734 млрд \$ благодаря использованию генериков. Только в 2008 году экономия составила 121 млрд \$. На момент празднования 10-летия закона Хэтча-Ваксмана, стимулирующего индустрию генериков, в 1994 году экономия от использования генериков достигла 8-10 млрд \$, а к 1999 году – 49 млрд \$. И в этой стране доля генериков в объеме потребления лекарств в 2006 году достигла 61%, а в 2008 году – 69% [2].

Кыргызстан, как и ряд стран Содружества, является потребителем ГП, доля которых составляет 90% из числа всех зарегистрированных в стране ЛС. Следует при этом отметить, что с каждым годом наблюдается тенденция к росту числа заявок на регистрацию ГП. Так, например, если за 2006 год число зарегистрированных препаратов всего было 299, то из них 205 были ГП. В 2009 году число генериков составило 872, из 1160 общего числа зарегистрированных лекарственных средств. В 2010 году, к маю месяцу, число зарегистрированных лекарственных препаратов составило 480, и из них генериков было 362.

Надо отметить, что основная часть зарегистрированных в КР ЛС – это генерики от производителей из стран дальнего зарубежья, которые поступают на отечественный рынок в основном из Китая, Индии, Пакистана, США, Германии и др. Если в 2006 году наибольшую часть зарегистрированных генериков представляли производители Европы и США (87 из всех 299), и эта тенденция сохранилась к 2009 году (249 ГП из всех 872 ЛС), то в последние годы заметно растет доля генериков из Индии. Например, в 2006 году на рынке Кыргызстана они были представлены только 11 препаратами (5%), а в 2009 году число зарегистрированных генериков от производителей Индии составило 196 наименований (23%). Также, имеется небольшая тенденция к росту регистрации генериков российских производителей, так в 2006 году их было 26 (12%) из общего числа зарегистрированных ЛС, а в 2009 году – 129 (14%). Все же, лидирующая позиция остается за производителями из Европы и США, как было отмечено, на 2009 год их число составило почти треть всех зарегистрированных, а на май ме-

сяц 2010 года остается примерно аналогичной – 34%. Как известно, на мировом фармацевтическом рынке в числе самых реализуемых являются такие препараты как Липримар® (аторвастатин, «Pfizer»), Виагра® (сildenafil, «Pfizer»), Плавикс® (клопидогрел, «Bristol-Myers Squibb») и Zithromax® (азитромицин, «Pfizer»), которые уже испытывают конкуренцию со стороны генериков. Например, в Кыргызстане, Липримар (аторвастатин, «Pfizer») зарегистрирован в 2010 г. и на рынке представлен под 13 торговыми наименованиями (8 из них индийского происхождения), Виагра® (сildenafil, «Pfizer») зарегистрирована у нас в 2008 г. и представлена под 16 торговыми наименованиями (11 из них индийскими производителями). Также Клопидогрел, зарегистрированный в 2008 г., представлен под 8 торговыми наименованиями и Азитромицин на рынке представлен под 13 торговыми наименованиями. Оригинальный препарат Ренитек (MSD) на рынке Кыргызстана не присутствует, однако к настоящему времени зарегистрированы 20 генериков под названием Эналаприл от различных производителей из разных стран мира. Одним словом, в Кыргызстане с каждым годом растет число зарегистрированных ГП.

Очевидно, относительно небольшой рынок страны и уровень экономической состоятельности системы здравоохранения, и населения в целом, ограничивают приток оригинальных ЛП в Кыргызстан. Как известно, рыночная монополия, обеспеченная патентной защитой, способствует установлению высоких цен на инновационные лекарственные средства. Поэтому производители такого рода препаратов не заинтересованы поставлять их в нашу страну из-за экономических соображений. Как

было отмечено выше, при наличии качественных ГП, отвечающих международным требованиям, даже богатые страны (США и др.) ориентируют своих врачей на их назначение. Однако проведенный нами анализ показывает, что на фармацевтическом рынке Кыргызстана присутствуют многочисленные ГП, поступающие из стран, где производственные условия соответствуют не международным стандартам GMP. Кроме того, в отдельных случаях в пакетах документов, представляемых на регистрацию отсутствуют данные по биоэквивалентности. Что же касается ГП от местных производителей, то их биоэквивалентность практически не изучается, и они проходят регистрацию без представления таких данных. В то же время регуляторный орган не имеет возможности на проверку био-

эквивалентности ГП, т.к. в республике нет учреждения располагающего соответствующей материально-технической базой. Поэтому в отношении генериков, присутствующих на фармацевтическом рынке Кыргызстана, нет полной уверенности в их эффективности и безопасности, что требует более ответственного отношения к их регистрации и продвижению. В нынешней ситуации следует ориентироваться на продукции производителей, имеющих сертификат ВОЗ о преквалификации, а также в ближайшем будущем организовать и наладить работу подразделения по изучению биоэквивалентности ГП.

Список литературы

1. Документ WHO/EDM/2000.1
2. <http://www.apteka.ua/article/2741>

Количественное определение бортезомиба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

Т.Д.Исмагилов

Институт клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздрава, Москва

Множественная миелома (ММ) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или в моче и остеолитическими поражениями костей. ММ составляет 1% от всех онкологических заболеваний и немногим более 10% среди всех гемобластозов. Благодаря значительным успехам в фундаментальных исследованиях, посвященных биологии ММ, на рубеже XXI века появились новые эффективные лекарственные препараты. Целый ряд лекарственных средств разработан на основе воздействия на механизмы, посредством которых регулируется рост миеломных клеток и их апоптотическая смерть, состояние микроокружения костного мозга, межклеточная передача сигналов в миеломные клетки. К наиболее перспективным лекарственным препаратам относится бортезомиб. Актуальным представляется клинкофармакологическое изучение российского генерического препарата бортезомиба – Миланфор.

Цель. Разработка метода количественного определения бортезомиба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектором и изучение фармакокинетики бортезомиба после однократного и на фоне курсо-

вого применения препарата Миланфор у пациентов с миеломной болезнью.

Материалы и методы

Концентрация бортезомиба определяется методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Препарат Миланфор вводили путем в/в болюсной инъекции в дозе 1,3 мг/м² через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывали 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций. Также у данных пациентов определялась равновесная концентрация бортезомиба на фоне курсового лечения на 4, 8, 11 день 1-го цикла и 1 день 2-го цикла через 2 часа после введения очередной дозы препарата. Отбор проб проводили через определенные промежутки времени, в гепаринизированные пробирки. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин и полученную плазму хранили при -35°C до анализа.

Подготовка проб плазмы крови для анализа:

К 0,5 мл плазмы добавляли 2 мл ацетонитрила с 0,1% раствором муравьиной кислоты, встряхивали на вихревой мешалке vortex 5 минут и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант переносили в чистые пробирки, упаривали, сухой остаток растворяли в 100 мкл смеси вода – ацетонитрил (90:10) с 0,1 % муравьиной кислотой, встряхивали на vortex, 50 мкл полу-

ченного раствора вводили в автосамплер хроматографа.

Хроматографическое определение: Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1100» (США) с масс-спектрометрическим детектором. Колонка Zorbax C18, (4,6 × 150 мм, 5 мкм) Температура разделения 30°C. Исследование осуществлялось в градиентном режиме.

Скорость потока 0,7 мл/мин. Время выхода пика бортезомиба 1,6 мин. Детектирование проводилось по протонированному молекулярному иону бортезомиба с $m/z \dots$ Фрагментатор 35В, температура азота -300°C, расход газа 3 л/

ставляет $96,6 \pm 52,8$ нг/мл. При этом наблюдается выраженный индивидуальный разброс значений (до 60%). Далее концентрация бортезомиба в плазме резко снижается, переходя в более длительные фазы распределения и терминальную фазу. Для исследуемого препарата характерен сравнительно высокий общий клиренс после однократного введения с высоким уровнем распределения, что свидетельствует об интенсивном распределении препарата в периферических тканях. На фоне курсового применения отмечается уменьшение клиренса и увеличение периода полувыв-

Таблица

Экспозиция препарата в подвижной фазе

| Время, мин | А, % | В, % |
|------------|------|------|
| 0-0,25 | 90 | 10 |
| 0,25-1,0 | – | 100 |
| 1,0-2,5 | 90 | 10 |

Примечание: Подвижная фаза: А – вода, 0,1 % муравьиная кислота; В – 90% ацетонитрил, 10 % вода, 0,1 % муравьиная кислота.

мин, давление небулайзера 35 psig.

Основой для количественного определения (метод абсолютной калибровки) бортезомиба в плазме крови служили калибровочные зависимости, для построения которых были проанализированы образцы плазмы крови с различной концентрацией определяемого вещества с использованием программного обеспечения фирмы «Agilent». Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 0,5-100 нг/мл. Коэффициент корреляции составил $r^2=0,99$.

Результаты и их обсуждение

Максимальная концентрация бортезомиба после однократного в/в введения достигается практически сразу и со-

ведения, что связано с кумуляцией препарата в организме.

Выводы

Разработана высокочувствительная и селективная методика экстракции и количественного определения бортезомиба в плазме крови с использованием ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией. Методика характеризуется высокой воспроизводимостью и низким пределом обнаружения (1 нг/мл). С помощью разработанной методики изучена фармакокинетика препарата Миланфор после однократного и курсового применения. Показано, что равновесная концентрация бортезомиба при приеме препарата Миланфор находилась в терапевтическом диапазоне.

Оптимизация лекарственного обеспечения ожогового отделения

Д.В.Кондрашова, Е.В.Елисеева

Дальневосточный окружной медицинский центр, Владивосток

Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

Ожоговая травма остается одной из наиболее сложных проблем медицины ввиду массивного поражения тканей, тяжести шока и эндогенной интоксикации, частого развития полиорганной дисфункции, наличия местных и генерализованных инфекционных осложнений, высокого уровня летальности. Лекарственное обеспечение пациентов с ожоговой травмой является важной составляющей и требует значительных финансовых затрат. Стоимость койко-дня в ожоговом отделении является одной из наиболее высоких; при наличии такого отделения в хирургическом стационаре более 50% расходов приходится на содержание ожогового центра, что требует совершенствования эффективности использования имеющихся ресурсов.

Цель исследования. Разработать рекомендации по совершенствованию лекарственного обеспечения ожогового отделения.

Материалы и методы исследования

ABC/VEN-анализ, экспертная оценка протоколов фармакотерапии историй болезни ожогового отделения по форме «Карта экспертной оценки качества фармакотерапии, протокол консультации» № 313/у, за период 2006-2009 гг.

Результаты и их обсуждение

Наиболее значимыми составляющими протокола фармакотерапии яв-

ляются следующие лекарственные средства (ЛС):

- Коллоидные и кристаллоидные растворы;
- Антибактериальные препараты (АБП);
- Препараты для парентерального питания и нутриенты;
- Обезболивающие и седатирующие средства;
- Поливалентные ингибиторы протеаз;
- Блокаторы протонной помпы;
- Антикоагулянты.

ABC/VEN – анализ (табл.) за период 2006-2009 гг. свидетельствует о наличии положительной динамики в структуре использования ЛС, начиная с 2008 г., когда в стационаре, после 4-х летнего перерыва, стал работать врач клинической фармаколог. Произошло увеличение доли жизненно важных ЛС в общей структуре расходов и полное исчезновение «второстепенных» препаратов. Изменилась структура группы «А», в которой основное место занимают АБП, в том числе резервные, альбумин, средства парентерального питания, аprotинин. Так, в 2006 г. на альбумин было израсходовано 26,8% от общей суммы закупок, в течение трех лет, к концу 2009г., в связи с активным использованием эмульсий для парентерального питания и современной нутритивной поддержки, расходы на альбумин снизились до 6,1%.

Анализ структуры использования АБП (рис.) свидетельствует о стабиль-

ABC/VEN –анализ

| Объем финансовых затрат по группам ЛС | Распределение ЛС по степени жизненной важности | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|------|-----|---------|------|-----|--------|------|-----|---------|------|-----|
| | 2006 г. | | | 2007 г. | | | 2008г. | | | 2009 г. | | |
| | V,% | E,% | N,% | V,% | E,% | N,% | V,% | E,% | N,% | V,% | E,% | N,% |
| A | 100 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 |
| B | 87,7 | 12,3 | 0 | 88,6 | 11,4 | 0 | 74,5 | 25,5 | 0 | 95,7 | 4,3 | 0 |
| C | 73,8 | 19,8 | 6,4 | 82,9 | 14 | 3,1 | 74,1 | 19,9 | 6 | 88,4 | 11,6 | 0 |
| Итого: | 97 | 2,6 | 0,3 | 97,5 | 2,3 | 0,2 | 94,6 | 4,9 | 0,5 | 98,7 | 1,3 | 0 |

ном применении карбапенемов, Доля расходов на ванкомицин варьирует в зависимости от частоты выделения MRSA в ожоговом отделении.

Увеличилось использование НМГ (в 2008-2009 гг. доля НМГ составила 2,7 и 2,6% соответственно), что является результатом работы по оценке факторов риска тромбозмболических осложнений и внедрению протоколов их профилактики (рис.).

ляются: регулярное проведение ABC- и VEN-анализа и пересмотр формулярного перечня ожогового отделения на его основе; наличие в штате ЛПУ клинического фармаколога, как специалиста, имеющего базовые знания по клинико-экономическому анализу; проведение образовательных программ для врачей по рациональному использованию ЛС. Наличие преемственности в работе службы клинической фармакологии, эпиде-

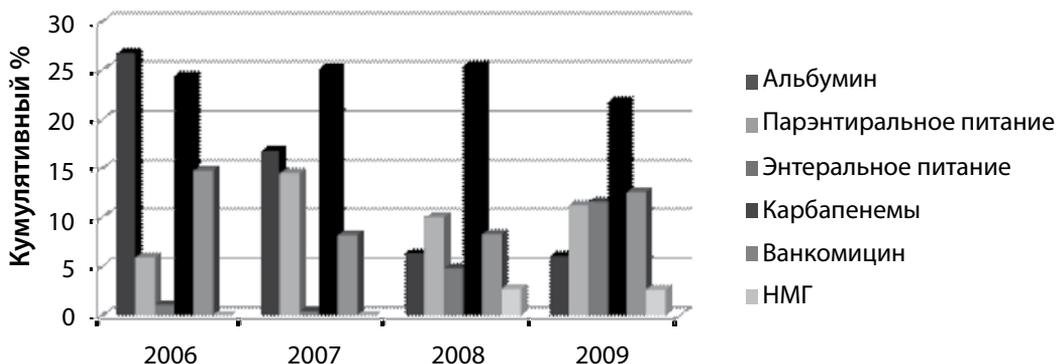


Рис. Динамика расходов на некоторые ЛС в 2006-2009 гг.

Выводы

Таким образом, практическими аспектами организации лекарственно-го обеспечения ожогового отделения яв-

миологической и лабораторной служб, заведующих профильными отделениями и руководства ЛПУ, позволит оптимизировать использование лекарственных средств в ожоговом отделении.

Оценка эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств кетопрофена

Ю.И.Кулинич

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

В настоящее время для оценки взаимозаменяемости генерических лекарственных средств проводят фармакокинетические испытания *in vivo* в соответствии с требованиями МУ МЗиСР «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [1]. Поскольку исследования биоэквивалентности являются дорогостоящими и продолжительными по времени, современным и перспективным направлением в фармацевтической отрасли считается изучение сравнительной кинетики растворения согласно процедуре «биоэвейвер». Для оценки эквивалентности некоторых генерических препаратов возможно использовать данную процедуру как альтернативу фармакокинетическим испытаниям [2, 3]. В основе процедуры «биоэвейвер» лежит биофармацевтическая классификационная система, в соответствии с которой все лекарственные вещества разделяют по водной растворимости и кишечной проницаемости. За рубежом проведено много исследований и составлена надежная классификация основных лекарственных средств на основе их биофармацевтических свойств [4].

Цель. Оценить эквивалентность генерических лекарственных средств кетопрофена *in vitro* и сделать заключение о возможности рекомендации процедуры «биоэвейвер» в качестве замены фармакокинетическим испытаниям.

Материалы и методы

Для проведения оценки эквивалентности *in vitro* были выбраны препараты кетопрофена в капсулах по 50 мг, зарегистрированные в Российской Федерации и широко представленные на фармацевтическом рынке: Кетонал (LEK d.d., Словения) – оригинальное лекарственное средство – и Фламакс (Replekpharm A.D., Республика Македония).

Изучение сравнительной кинетики растворения проводили на приборе Erweka DT600 (Германия), тип аппарата «Лопастная мешалка», скорость вращения лопасти – 75 об/мин. В соответствии с требованиями ВОЗ согласно процедуре «биоэвейвер» оценку эквивалентности *in vitro* проводили в солянокислом (рН=1,2), ацетатном (рН=4,5) и фосфатном (рН=6,8) буферных растворах, которые готовили по методикам, описанным в Европейской Фармакопее VI. Объем среды растворения составлял 500 мл, температура – 37°C. Проводили 6 параллельных исследований для каждого препарата. Отбор проб осуществляли через 10, 15, 20, 30 и 45 минут. Содержание активного ингредиента определяли на UV-Vis спектрофотометре Agilent 8453. Оптическую плотность измеряли при длине волны 260 нм относительно раствора стандартного образца кетопрофена с концентрацией 0,01 мг/мл. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий буферный раствор.

Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли путем расчета среднего значения количества высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества и стандартного отклонения от среднего значения с помощью пакета Microsoft Excel.

Сравнительную оценку эквивалентности кинетики растворения проводили с помощью факторов различия и сходимости.

Результаты и их обсуждение

Активный ингредиент кетопрофен следует относить ко II классу в соответствии с биофармацевтической классификационной системой, поскольку он обладает «низкой растворимостью» и «высокой проницаемостью». Состав вспомогательных веществ изучаемых препаратов отличается, поскольку в капсулах Фламакса присутствует вспомогательное вещество, которое может влиять на абсорбцию активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте.

По результатам изучения сравнительной кинетики растворения, статистической обработки, расчета факторов различия и сходимости для исследуемых лекарственных средств эквивалентность профилей растворения наблюдалась в ацетатном и фосфатном буферном растворе, причем в буфере с pH 6,8 за 15 минут высвободилось более 85% кетопрофена, что позволяет считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки. В солянокислом буферном растворе подобия профилей растворения не было, факторы различия и сходимости не укладывались в допустимые интервалы.

Выводы

Несмотря на то, что в солянокислом буферном растворе эквивалентности профилей растворения не наблюдалось из-за различия в составе вспомогательных веществ у изучаемых препаратов, кетопрофен остается потенциальным кандидатом для проведения процедуры «биоэвейвер».

Список литературы

1. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания / Под ред. *В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко*. М., 2008. С. 34.
2. Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA, 2000.
3. WHO Technical Report Series 937, annex 8 «Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2006.
4. *M. Lindenberg, S. Kopp, J. Dressman*. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004. Vol. 58, Issue 2. P. 265-278.

Дженерики в практике врача-эндокринолога. Возможности консервативной терапии тиреотоксикоза в реальной клинической практике

Е.В.Лейнова, Т.А.Буйдина

*Городской эндокринологический центр при НУЗ ДКБ ОАО «РЖД», Ярославль
Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль*

Тиреотоксикоз в структуре эндокринной патологии занимает 2 место после сахарного диабета. В России регистрируемая заболеваемость тиреотоксикозом составляет 18,4 случая на 100 тыс. населения в год (фактическая – выше). Тиреотоксикозом болеют лица и работоспособного возраста, и пожилые. Современная экономическая ситуация в мире, наличие множества лекарственных препаратов и различных методов лечения заставляют исследователей и практических врачей выбирать метод лечения не только с позиций медицинских финансовых затрат, но и в большей степени с учетом их эффективности. До сих пор в России самым распространенным методом терапии тиреотоксикоза является консервативный (в 60-70% случаев по данным разных авторов). Это связано с небольшим количеством учреждений, проводящих лечение радиоактивным йодом, их дороговизной, а также боязнью пациентов и врачей хирургического лечения в связи с развитием послеоперационных осложнений в виде пареза/паралича головных связок или гипопаратиреоза.

Цель работы. Сравнить препараты тирозол и мерказолил по эффективности и безопасности при лечении тиреотоксикоза.

Материалы и методы

В исследование включены 106 пациентов (мужчин – 33, женщин – 73). Ис-

следование проспективное, в течение 24 месяцев. 73,6% пациентов наблюдались по поводу болезни Грейвса, т.е. диффузного токсического зоба (ДТЗ), 26,4% – по поводу многоузлового токсического зоба (МТЗ). Диагностика и дифференциальная диагностика проводились на основании клинического обследования, УЗИ щитовидной железы с оценкой кровотока, по показаниям использовалась скинтиграфия (пациенты, имеющие функциональную автономию щитовидной железы были исключены из исследования), гормональные исследования (определение иммуноферментным методом уровнем ТТГ и свободных Т3 и Т4). С применением компьютерной программы случайных чисел пациенты были рандомизированы на 2 группы в 52 (I группа) и 54 (II группа) человека. Сформированные группы оказались сопоставимы по основным характеристикам: по возрасту пациентов (45,4±1,9 и 46,1±1,8 года, соответственно), половому составу (соотношение мужчин и женщин 17/35 и 16/38 человек), по основному патологическому процессу (частота ДТЗ в группах – 73,1% и 74,1%, а МТЗ – 26,9% и 25,9%), объему щитовидной железы (32,3±0,9 куб. см и 31,8±1,1 куб. см), тяжести тиреотоксикоза (среднетяжелое и тяжелое течение в I группе встречалось в 96,2% и 3,8%, а во II – в 96,3% и 3,7%), по гормональному статусу (в I и II группах уровень свободного Т4 составлял, соответственно, 39,3±3,0 и 38,9±2,9 Пкмоль/мл

[норма 10-27], свободного Т3 – $6,8 \pm 0,9$ и $6,7 \pm 1,1$ Пкмоль/мл [норма 2,2-6,4], ТТГ – $0,02 \pm 0,001$ и $0,018 \pm 0,002$ мкМЕ/мл [норма 0,32-5,0]). Больные I группы получали тирозол 30 мг в сутки, II группы – мерказолил 30 мг в сутки. В течение 18 месяцев пациенты обеих групп получали терапию тиреостатиками, затем препараты были отменены и наблюдались еще 6 месяцев. Пациенты, у которых отсутствовали клинические признаки тиреотоксикоза, уровни свободных фракций гормонов и уровень ТТГ находились в пределах референсных значений нормы – вылеченные, пациенты, у которых после отмены препаратов вновь выявлялись изменения гормонального фона, клиника тиреотоксикоза – пациенты с рецидивами заболевания впоследствии были направлены на оперативное лечение. Обработка данных проводилась с помощью программы «Статистика»: рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для оценки достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ и доверительном интервале – 95%.

Результаты и их обсуждение

В процессе наблюдения оценивались

1) *побочные эффекты терапии*: ни в I, ни во II группе наблюдения побочных эффектов со стороны кроветворной, пищеварительной и нервной систем зарегистрировано не было; аллергические реакции в виде кожного зуда, кожных высыпаний развились в I группе у 5,8% пациентов, а во II – в 5,6% случаев;

2) *степень и быстрота компенсации тиреотоксикоза*: через 42 дня лече-

ния в I группе у 94,2% пациентов наблюдалась нормализация уровней свободных Т4 и Т3 (средние значения – $21,4 \pm 2,1$ и $5,4 \pm 1,0$ Пкмоль/мл, соответственно), во II – их нормализация через 42 дня отмечена только у 72,2% больных (средние значения свободных Т4 – $21,1 \pm 1,9$, и Т3 – $5,3 \pm 1,1$); нормализация уровня ТТГ, оценивавшаяся через 90 дней наблюдения, выявлена в I группе у 98,1% пролеченных, а во II – у 53,7%, у 20,4% пациентов II группы нормализация ТТГ отмечена через 124 дня, а у 25,9% пациентов цифры ниже нижней границы нормы сохранялись на протяжении всего исследования (что говорит о субклиническом тиреотоксикозе, то есть его неполной компенсации);

3) *возможность рецидива тиреотоксикоза после отмены лечения*: через 6 месяцев после отмены препаратов из 51 пациента I группы с достигнутой нормализацией уровней Т3, Т4 и ТТГ рецидив тиреотоксикоза развился у 12 человек, что составило 23,5% случаев; из 43 аналогичных больных II группы он развился у 24 человек, то есть в 55,8% случаев, что превышает частоту рецидивирования в I группе более, чем в 2 раза.

Выводы

1) В процессе наблюдения и тирозол, и мерказолил оказались одинаково безопасными.

2) Лечение тиреотоксикоза тирозолом является более эффективным, чем мерказолилом, хотя и его эффективность не достигает 100%, а стабильность положительного эффекта составляет только 76,5%.

Сравнительная оценка влияния препаратов Короним и Норваск на некоторые показатели гемодинамики у больных с гипертонической болезнью

И.Р.Мавлянов, Л.Т.Даминова, Э.М.Акмалова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Оценка влияния препаратов Короним (амлодипин) производства ИП «NOBEL PHARMSANOAT», Узбекистан и Норваск (амлодипин) производства «ПФАЙЗЕР Эйч Си Пи Корпорейшн», США на некоторые показатели гемодинамики у больных с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

Под наблюдением находились 63 больных с гипертонической болезнью II стадии АГ II степени, риск 2 (средний) от 40 до 70 лет. В зависимости от принимаемого гипотензивного лекарственного препарата больные были разделены на 2 группы:

1-я группа (n=33) – больные с ГБ II ст. АГ II степени, риск 2, получавшие в качестве гипотензивного лекарственного препарата Короним (амлодипин) по 1 таб. 1 раз в день после еды;

2-я группа (n=30) – больные с ГБ II ст. АГ II степени, риск 2, получавшие в качестве гипотензивного препарата Норваск по 1 таб. 1 раз в день после еды. В обеих изучаемых группах все больные были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. В 1 груп-

пе женщин было 18, мужчин – 15, во 2 группе женщин было 17, мужчин 13 человек. Больные со стабильной стенокардией напряжения ФК II в 1 и во 2 группах составили 10 и 8 человек соответственно. В обследование не включались больные с тяжелыми формами ИБС, нарушениями ритма, сахарным диабетом, с заболеваниями печени и почек в стадии обострения. У больных изучались некоторые показатели: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), показатели эндотелиальной дисфункции (ЭД). Состояние эндотелиальной функции оценивали по данным доплерографии плечевой артерии по методике D.S.Celemajer (1992) с помощью пробы реактивной гиперемией и нитроглицерином.

Результаты и их обсуждение

В 1 группе больных среднее систолическое артериальное давление (ССАД) до лечения составило $158,66 \pm 8,5$ мм.рт.ст. в второй группе – $153,85 \pm 8,2$ мм.рт.ст., среднее диастолическое артериальное давление (СДАД) в первой группе было на уровне $99,84 \pm 6,6$ мм.рт.ст. во второй группе – $92,64 \pm 5,7$ мм.рт.

ст., среднее ЧСС составило $78,79 \pm 5,9$ и $77,69 \pm 6,4$ в обеих группах больных соответственно. На фоне лечения к концу первого месяца в первой группе ССАД снизилось до $131,91 \pm 4,6$ (на 16,8%), СДАД – до $88,41 \pm 4,69$ (на 13,01%), во второй группе эти показатели были на уровне $125,08 \pm 2,7$ (снижение на 28,77%), и $79,48 \pm 2,44$ (снижение на 13,16%), соответственно. Средние показатели ЧСС в обеих группах статистически существенно не менялись. Средне дневное артериальное давление (СрДАД) в первой группе до лечения составило $164,27 \pm 9,4/101,48 \pm 8,2$ мм.рт.ст. во второй группе – $158,01 \pm 9,4/96,39 \pm 5,9$ мм.рт.ст., средне ночное артериальное давление (СрНАД) в первой группе было $152,54 \pm 10,7/89,72 \pm 7,5$ мм.рт.ст. а во второй группе – $146,09 \pm 5,7/84,87 \pm 8,6$ мм.рт.ст., соответственно. На фоне лечения к концу первого месяца в первой группе СрДАД снизилось до $146,1 \pm 4,76/92,1 \pm 4,57$ (систолическое и диастолическое), во второй группе – $128,83 \pm 2,7/82,56 \pm 2,97$ соответственно. СрНАД в первой группе снизилось до $133,98 \pm 5,04/79,1 \pm 6,4$ (систолическое

и диастолическое), во второй группе – $119,1 \pm 2,8/74,6 \pm 2,89$ соответственно.

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) до лечения в первой группе после 1 мин составило $5,35\% \pm 0,49$, а во второй группе – $4,34\% \pm 0,51$. Через месяц этот показатель улучшается, однако сдвиги не носят статистически значимый характер. Значение эндотелий независимой вазодилатация (ЭНЗВД) до лечения в первой группе после 1 мин составило $8,52\% \pm 0,61$, во второй группе – $9,61\% \pm 0,59$. На фоне лечения в обеих группах больных показатель ЭНЗВД имеет тенденция к повышению ($p > 0,05$).

Выводы

Лекарственный препарат Короним (амлодипин, ИП «NOBEL PHARMSANOAT», Узбекистан) по влиянию на значения ССАД, СДАД, СрДАД, СрНАД, ЧСС и показателей эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью сопоставим с Норваском (амлодипин, «ПФАЙЗЕР Эйч Си Пи Корпорейшн» США).

Гипотензивная и нефропротективная эффективность препарата валсартан в лечении пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек

М.Л.Максимов, О.В.Дралова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Согласно современным представлениям, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в регуляции уровня артериального давления (АД) и водно-электролитного баланса. Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о большом значении повышения активности РААС в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) и повреждению органов-мишеней, развитию нефропатии, ремоделирования сердца и сосудов. Основным эффектором, обеспечивающим практически все известные эффекты РААС, является ангиотензин II. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – один из новых и наиболее динамично развивающихся классов кардиологических препаратов.

Одним из наиболее клинически изученных БРА на сегодняшний день следует по праву считать валсартан. Гипотензивная и органопротективная эффективность, а также безопасность и хорошая переносимость валсартана подтверждены в многоцентровых клинических исследованиях с участием более 100 000 пациентов из различных стран: VALUE, VALIANT, NAVIGATOR, VAL-HeFT, LIKE HEART, KYOTO

HEART, PREVAL, Val-PREST, Val-Syst, MARVAL, VALVACE, VALOR и др.

Целая серия исследований, таких как IRMA-2, IDNT, MARVAL, RENAAL, LIFE, DROP и др., подтвердила положительные метаболические и нефропротективные свойства БРА.

Валсартан – лекарственный препарат, молекула которого является активным веществом. Валсартан – антагонист рецепторов ангиотензина II непептидной природы, конкурентно, высоко специфично и избирательно блокирует рецепторы подтипа AT1.

Целью открытого нерандомизированного клинического исследования терапевтической эффективности и безопасности применения препарата валсартан (Валсартан, Promo-Med, Россия) у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек (ХБП), проводимом на базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова (ГКБ №23 им. «МЕД-САНТРУД»), была оценка эффективности, переносимости, безопасности валсартана и динамики микроальбуминурии у больных ХБП с артериальной гипертензией I-II степени.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 пациентов, мужчины и женщины 45-65 лет, время наблюдения составило 12 недель (90 дней). Валсарфорс назначался в монотерапии 1 раз в сутки в дозе 80 мг (22 пациента), и 160 мг (24 пациента). Исследуемые параметры: снижение суточной микроальбуминурии, снижение АД, безопасность и переносимость. Показатели эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по данным офисного измерения АД, суточного мониторирования АД, динамике показателей ЭКГ, ЭхоКГ, биохимического анализа крови с расчетом СКФ. Изменения параметров микроальбуминурии оценивали по экскреции альбумина с мочой от 20 до 200 мг/л по результатам экспресс-теста (тест-полоски для иммунологического, полуколичественного определения микроальбуминурии Микраль-тест®, «Рош Диагностика ГмБХ», Германия). Переносимость препарата оценивалась по заполнению соответствующего опросника.

Результаты и их обсуждение

По результатам данного исследования Валсафорс оказывал достоверно выраженный гипотензивный эффект у пациентов с хроническими заболеваниями почек и АГ I-II степени ($p < 0,05$). Так в группе пациентов, получающих 80 мг Валсафорса через 4 недели было отмечено снижение САД на $9,1 \pm 0,5$ мм рт.ст., через 8 недель – на $11,8 \pm 0,9$ мм рт.ст., через 12 недель – на $12,9 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 4 недели терапии Валсафорсом 80 мг составило $7,6 \pm 0,6$ мм рт.ст., через 8 недель – $8,3 \pm 0,6$ мм рт.ст., через 12 недель – $9,2 \pm 0,8$ мм рт.ст.

рт.ст. ($p < 0,05$). В группе пациентов, получающих Валсафорс 160 мг через 4 недели было отмечено снижение САД на $12,3 \pm 1,0$ мм рт.ст., через 8 недель – на $14,8 \pm 1,2$ мм рт.ст., через 12 недель – на $16,2 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 4 недели терапии Валсафорсом 160 мг составило $9,5 \pm 0,9$ мм рт.ст., через 8 недель – $10,8 \pm 0,8$ мм рт.ст., через 12 недель – $12,1 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Рассматривая результаты иммунологического, полуколичественного экспресс-определения микроальбуминурии, получены достоверные данные нефропротективного действия Валсафорсом ($p < 0,05$). Оценивалась доля пациентов (%), у которых было отмечено снижение выраженности МАУ через 12 недель терапии. Учитывая три зоны чувствительности тест-полосок (цветовая индикация более 20 мг/л, более 50 мг/л и более 100 мг/л), были получены следующие результаты: в группе пациентов, которые получали валсартан 80 мг, отмечено снижение МАУ у 12 больных (54,5%), из них 3 пациента с МАУ 20 мг/л (снижение до нормальных значений), 3 пациента с МАУ 50 г/л (снижение до 20 мг/л), 4 пациента с МАУ 100 мг/л (снижение до 50 мг/л) и 1 пациент с МАУ 100 мг/л (снижение до 20 мг/л) и 1 пациент с МАУ 50 мг/л (снижение до нормальных значений); в группе пациентов, получающих валсартан 160 мг, МАУ снизилось у 19 больных (79%), из них 6 пациентов с МАУ 20 мг/л (снижение до нормальных значений), 3 пациента с МАУ 50 г/л (снижение до 20 мг/л), 5 пациентов с МАУ 100 мг/л (снижение до 50 мг/л), 3 пациента с МАУ 100 мг/л (снижение до 20 мг/л) и 2 пациента с МАУ 50 мг/л (снижение до нормальных значений).

Безопасность и переносимость Валсафорса оценивалась клинически и по

результатам анализа заполнения опросников. Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии валсартаном. Частота возникновения несущественных побочных эффектов не превышала 2%. Серьезных побочных эффектов отмечено не было.

Полученные нами результаты в полной мере коррелируют с международными данными. Гипотензивная эффективность Валсафорса сопоставима с полученными исследованиями Val-MARC, VALOR, исследовании Mallion et al.,

2003. Регресс протеинурии на фоне терапии Валсафорсом не отличался от полученных в ранее проводимых исследованиях MARVAL, DROP данных.

Выводы

Препарат Валсафорс сопоставим по своим антигипертензивным и нефропротективным свойствам с оригинальным валсартаном и является высоко эффективным и безопасным лекарственными средством.

Определение рибавирина методом ВЭЖХ в плазме крови

А.Нисрин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Рост заболеваемости ВИЧ-инфекции и гепатита С в мире является актуальной проблемой. Коинфекция вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека достаточно распространена, главным образом потому, что вирусы имеют общие пути передачи. Высокая потребность в противовирусных препаратах, таких как рибавирин, повлияла на появление на фармацевтическом рынке воспроизведенных лекарственных средств. В связи с предстоящим внедрением генериков рибавирина в лечебную практику представляется актуальным изучение их фармакокинетики и относительной биодоступности, для чего необходима постановка воспроизводимой, чувствительной методики определения рибавирина в биологических жидкостях.

Материалы и методы

В работе использован высокоэффективный жидкостной хроматограф «Shimadzu» (Япония) с УФ-спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны, оборудованный петлей ввода на 100 мкл и оснащенный интегратором «Shimadzu» для обработки данных, а также колонка Ultrasphere ODS 250×4,6 мм (5 мкм).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что при использовании колонки Ultrasphere ODS 250×4,6 мм (5 мкм), оптимальное разделение исследуемых веществ наблюдается в подвижной фазе состава: ацетонитрил и 0,01М раствор KH_2PO_4 . Скорость потока 0,8 мл/мин. Изолирование рибавирина из плазмы крови проводили методом жидкофазной экстракции. В качестве органического экстрагента использовали хлороформ. Количественный анализ рибавирина проводили методом абсолютной калибровки. Калибровочная зависимость в диапазоне концентраций 50-1000 нг/мл носила линейный характер ($y = -2,02708 + 2,159638 \times x$; $r^2 = 0,9987$).

Выводы

Предложена методика количественного определения рибавирина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием обладает необходимой точностью и воспроизводимостью.

Фармакоэпидемиологические исследования как способ анализа и оптимизации лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений

М.А.Пегова, М.А.Мищенко, И.В.Гаммель, С.В.Кононова

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Затраты в сфере медицинского обслуживания в развитых странах продолжают возрастать примерно на 29% в год, почти в два раза обгоняя показатели общей инфляции, а одной из существенных статей расходов системы здравоохранения является лекарственное обеспечение [1]. Две основные проблемы, без которых невозможно ожидать улучшения в лекарственном обеспечении, – это низкий уровень финансирования здравоохранения и нерациональное использование имеющихся средств [2]. Но увеличение затрат оказывается абсолютно неэффективным без четкой схемы оптимизации, основанной на данных о клинической эффективности и экономической целесообразности используемых медицинских вмешательств [3]. Финансирование здравоохранения всегда будет недостаточным, и основная задача заключается не в увеличении расходов, а в перераспределении и более эффективном с фармакоэкономической точки зрения использовании имеющихся ресурсов. В условиях растущей стоимости терапии и ограниченности финансовых ресурсов и больному, и обществу в целом необходимо знать, насколько оправданы расходы на лечение тем или иным препаратом, учитывая экономические критерии оценки эффективности фармакотерапии. Анализ отечественной литературы свидетельствует о высокой рас-

пространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в российской популяции, недостаточном объеме проводимой лекарственной терапии и низкой ее эффективности, что представляет важную медико-социальную проблему отечественного здравоохранения.

Цель. Поиск путей оптимизация лекарственного обеспечения больных ССЗ на основе методов фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики. Для достижения поставленной цели нами решались задачи по изучению структуры и тяжести больных по демографическим и клиническим признакам, обзору использования лекарственных средств (ЛС) для лечения ССЗ, оценке рациональности терапии в соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями, расчету экономических затрат на терапию, анализу рациональности расходования финансовых средств ЛПУ, а также определению экономических потерь государства, связанных с временной утратой трудоспособности (ВУТ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиологических отделений четырех многопрофильных ЛПУ Нижегородской и Владимирской областей. Данные анализа историй болезни заносились в специально разработанные индивидуаль-

ные регистрационные карты, включавшие демографические данные, основной диагноз и сопутствующие заболевания, симптомы заболевания до и после медицинского вмешательства по результатам клинических, лабораторных и инструментальных исследований, назначенные ЛС с указанием режима их применения (разовые и курсовые дозы, длительность курса, путь введения), сведения об осложнениях и побочных эффектах. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7. Статистическую значимость различий между группами оценивали по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию хи-квадрат, Z-критерию множественных сравнений. За порог статистической значимости принимали уровень $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Нами было проанализировано 3 367 историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе 44,3% пациентов с Q-инфарктом миокарда, 32,9% – с неQ-инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, 22,8% – со стабильной стенокардией. Средний возраст пациентов составил 63 ± 11 лет, 54,6% – пациенты мужского пола.

При оценке рациональности фармакотерапии было установлено, что наиболее часто нерационально назначаются (либо не назначаются) препараты статинов (88,2%), антикоагулянтов (73,5%), анальгетиков (70,0%), нитратов (53,8%). Причем именно статины и антикоагулянты вносят основной вклад в формирование стоимости лекарственной терапии и, следовательно, составляют большую часть неоправданных затрат.

В результате анализа рационально-

сти расходования финансовых средств ЛПУ было получено, что общие расходы на фармакотерапию больных составили 5,9 млн. руб., из них нерационально были потрачены 38,4% денежных средств (2,3 млн. руб.).

С учетом стоимости применения препаратов каждой из фармакотерапевтических групп в среднем на одного пациента нами был рассчитан объем денежных средств, дополнительно необходимых на проведение фармакотерапии в тех случаях, когда назначение определенной группы ЛС было показано, но по тем или иным причинам не проводилось. В результате было получено, что дополнительное назначение ЛС для повышения рациональности фармакотерапии исследуемой выборки больных обошлось бы в 3,5 млн. руб. Однако это не означает, что рациональная фармакотерапия могла бы быть достигнута лишь после дополнительного привлечения этого объема денежных средств, так как более половины необходимых финансовых ресурсов (68%) могло быть покрыто путем перераспределения резервов ЛПУ за счет экономии 2,3 млн. руб., нерационально потраченных на фармакотерапию.

Важную роль в повышении эффективности здравоохранения играет также сокращение сроков восстановления утраченного здоровья населения путем внедрения в медицинскую практику наиболее эффективных методов профилактики, диагностики и лечения. Для иллюстрации актуальности этой проблемы нами был рассчитан экономический ущерб государства от заболеваемости с ВУТ. Убытки, в связи с заболеваемостью работников, определялись как сумма затрат на лечение за счет средств бюджетов и фондов ОМС и затрат на оплаты пособий по ВУТ за счет средств го-

сударственного страхования. Для исследуемой выборки пациентов потери государства составили 126,2 млн. руб. В том числе, ущерб от повторных госпитализаций, обусловленных нерациональной фармакотерапией, составил 63,2 млн. руб. Полученные данные свидетельствует о возможности сокращения убытков в два раза за счет повышения рациональности и эффективности лекарственной терапии.

Выводы

Полученные результаты доказывают, что на пути улучшения ситуации с лекарственным обеспечением ЛПУ решение одной из двух основных проблем (нерационального использования имеющихся средств) позволяет в значительной степени (более чем наполовину) решить и вторую – недостаточный уровень финансирования. Это демонстрирует тот факт, что финансирование отечественного здравоохранения недостаточно, но не настолько, как представляется на первый взгляд, и приступать к совершенствованию лекарственного обеспечения в ЛПУ надо, начиная, в

первую очередь, с анализа имеющихся ресурсов, эффективное и рациональное перераспределение которых позволит в значительной степени повысить качество оказываемой медицинской помощи. В свою очередь, уже после построения четкой схемы оптимизации, основанной на данных о клинической эффективности и экономической целесообразности используемых медицинских вмешательств, можно более объективно и предметно говорить о недостаточности лекарственного обеспечения ЛПУ и необходимости привлечения дополнительных финансовых средств.

Список литературы

1. *Paul Krugman and Robin Wells*, «The Health Care Crisis and What to Do about It», New York Review of Books, March 23, 2006.
2. Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие / под ред. **В. И. Петрова**. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – с. 7-9
3. **Рудакова А.В., Хевциук П.Ф.** Современная фармакотерапия: доказательства эффективности. СПб.: ВмедА, 2002. – 256 с.

Оценка рациональности расходования финансовых средств ЛПУ на проведение антигипертензивной терапии

М.А.Пегова, М.А.Мищенко, И.В.Гаммель

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

По данным Всемирной организации здравоохранения, ни в одной стране мира нет достаточных средств для покрытия потребностей национального здравоохранения. Поэтому необходимо рациональное назначение и использование лекарственных препаратов с адекватным показателем затрат и эффективности путем сравнения их применения с установленными стандартами или принятыми методами лечения. Ограниченные ресурсы бюджетного здравоохранения за счет применения вмешательств без должных показаний и малоэффективных технологий с недоказанной безопасностью используются нерационально. На применение малоэффективных препаратов расходуются значительные ресурсы здравоохранения без достижения желаемого эффекта. Поэтому сегодня требуется внедрение эффективных организационных технологий, нацеленных на улучшение качества медицинской помощи с достижением желаемого эффекта (например, целевых цифр артериального давления, снижение риска развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений). Это диктует необходимость проведения российских исследований для оценки реальной практики лече-

ния артериальной гипертензии (АГ).

Цель. Оценка рациональности использования финансовых средств на фармакотерапию АГ в условиях стационарного лечения.

Материалы и методы

Нами было проанализировано 924 истории болезни пациентов с диагнозом артериальная гипертензия, находившихся на лечении в ГУЗ «Нижегородская областная больница им. Н.А.Семашко» и МЛПУ «Городская больница №12» в 2007-2008 гг. Средний возраст больных $51,3 \pm 12,6$ лет; пациентов мужского пола 47,1%, доля пациентов в возрасте выше 60 лет – 21,4%.

Для оценки рациональности расходования финансовых средств нами был проведен частотный анализ назначенной антигипертензивной терапии, анализ стоимости фармакотерапии АГ, АВС-анализ структуры расходов на антигипертензивные препараты (АГП).

Результаты и их обсуждение

Частотный анализ проводимой антигипертензивной терапии показал, что

наиболее часто (в 34,8% случаев) назначается комбинация четырех групп антигипертензивных препаратов: бета-блокаторов (ББ), ингибиторов АПФ (И), антагонистов кальция (АК) и диуретиков (Д). Около 20% пациентов получали комбинацию ББ, И и Д. От 6% до 7% составила частота назначения монотерапии ББ, комбинации ББ и И, а также комбинации Д, АК и И. На каждую из остальных комбинаций антигипертензивных средств приходилось менее 5% (табл.).

щие расходы на фармакотерапию АГ за исследуемый период составили 280,6 тыс. руб. При этом более половины использованных денежных средств (52,0%) приходится на терапию комбинацией лекарственных препаратов всех четырех фармакологических групп (Д+ББ+АК+И); 17,4% от общей стоимости фармакотерапии АГ составила группа ББ+И+Д. Затраты на применение каждой из других комбинаций АГП составили менее 7%.

Таблица

Анализ частоты и стоимости антигипертензивной терапии

| Комбинация АГП | Удельный вес количества пациентов, % | Средняя стоимость АГП на 1 пациента, руб. | Суммарные расходы на АГП, руб. | Удельный вес стоимости АГП, % |
|----------------|--------------------------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| ББ+И+АК+Д | 34,8 | 452,7 | 145 769,4 | 52,0 |
| ББ+И+Д | 21,1 | 250,7 | 48 886,5 | 17,4 |
| И+АК+Д | 6,6 | 314,5 | 19 184,5 | 6,9 |
| ББ+АК+И | 4,4 | 367,9 | 15 083,9 | 5,4 |
| ББ+АК+Д | 4,0 | 318,9 | 11 799,3 | 4,2 |
| ББ+И | 6,9 | 181,7 | 11 628,8 | 4,1 |
| ББ+Д | 3,8 | 227,0 | 7 945,0 | 2,8 |
| И+Д | 3,0 | 169,7 | 4 751,6 | 1,7 |
| ББ+АК | 2,3 | 203,9 | 4 281,9 | 1,5 |
| ББ | 7,1 | 55,6 | 3 669,6 | 1,3 |
| АК+Д | 1,3 | 252,3 | 3 027,6 | 1,1 |
| И+АК | 1,8 | 156,6 | 2 662,2 | 0,9 |
| И | 2,7 | 75,0 | 1 875,0 | 0,7 |
| Всего: | 100 | 303,6 | 280 565,3 | 100 |

Для анализа расходов на фармакотерапию АГ нами рассчитывалась стоимость терапии как произведение среднесуточной дозы АГП, количества дней приема и средней стоимости 1 мг АГП. В результате было получено, что об-

Проведенный АВС-анализ показал, что около 80% финансовых средств (76,3%) приходится на применение таких комбинаций АГП, как ББ+И+АК+Д, ББ+И+Д и И+АК+Д (группа А). Группу В составили ком-

бинации ББ+АК+И, ББ+АК+Д, ББ+И, ББ+Д, И+Д. Остальные комбинации, расходы на которые составили менее 5%, вошли в группу С (рис.).

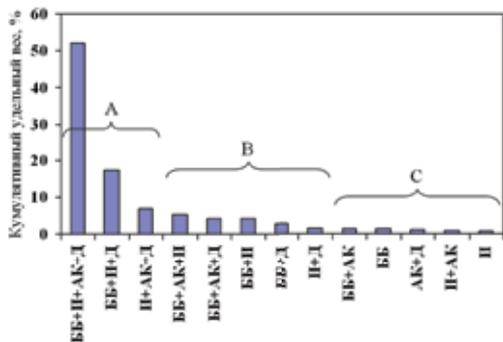


Рис. АВС-анализ расходов на антигипертензивную терапию

Выводы

Таким образом, основная часть использованных финансовых средств приходится на комбинированную терапию АГ, что является эффективной тактикой лечения АГ и с фармакотерапевтической точки зрения. Это позволяет нам сделать вывод о рациональности проводимой терапии и оптимальном расходовании финансовых средств ЛПУ.

Список литературы

1. Клинико-экономический анализ. / Изд. 3-е, под ред. **П.А.Воробьева**. М.: «Ньюдиамед», 2008 г. – 778 с.
2. ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава России № 163 от 27.08.2002 г.

Сравнительный анализ фармацевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного ингаляционных препаратов на основе сальметерола и флутиказона пропионата *In vitro*

О.А.Победин, Л.А.Трухачева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

За последние несколько десятков лет на фармацевтическом рынке резко возросло количество препаратов-генериков, в том числе и среди ингаляционных лекарственных средств. В абсолютном большинстве случаев производители генериков не проводят полный цикл экспериментальных и клинических исследований по безопасности и эффективности, необходимых в случае внедрения инновационного лекарственного препарата. Однако, каждый производитель генерических препаратов обязан доказать, что его аналог по качеству и воздействию не отличается от оригинала. В настоящее время, основным требованием к препарату-генерику является его биоэквивалентность препарату сравнения. Согласно трактовке FDA, биоэквивалентными лекарственными препаратами считаются фармацевтически эквивалентные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

Фармацевтически эквивалентными являются лекарственные препараты, содержащие одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, которые предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации актив-

ных веществ. Таким образом, одним из наиболее важных показателей качества генерического препарата является соответствие содержания в нём активного вещества требованиям для оригинального препарата.

Для ингаляционных лекарственных форм, в силу особенностей доставки действующих веществ, основными характеристиками качества, сходными по значению с показателем «содержание действующего вещества» для пероральных лекарственных форм, является аэродинамическое распределение частиц и, так называемая, респирабельная фракция мелкодисперсных частиц.

Цель. Сравнительный анализ аэродинамического распределения мелкодисперсных частиц и однородности дозирования оригинального и воспроизведенного ингаляционных препаратов, содержащих сальметерол и флутиказона пропионат.

Материалы и методы

Для определения аэродинамического распределения размеров частиц аэрозолей использовали каскадный импактор Андерсена (производства Copley Instrument, Nottingham UK), состоящий из индукционного порта и 8 ударных

ступеней с фильтром на последней. Скорость потока воздуха через аппарат составляла $28,3 \pm 1$ л/мин. Анализ проводился согласно методикам оценки аэродинамических характеристик мелкодисперсных частиц, описанным в Европейской фармакопее 6 издания для дозированных ингаляторов.

Содержание действующих веществ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в следующих условиях: колонка Hypersil BDS C18, 5 мкм, 250 × 4,6 мм (Waters), термостатируемая при 40 °С; подвижная фаза – метанол: ацетонитрил: 0,2М аммония ацетат, содержащий 0,5% тетрабутиламмония гидросульфата в соотношении 27,5:27,5:45 (по объему); скорость потока – 1,5 мл/мин; объем инжектора – 200 мкл. Для обнаружения сальметерола использовался флуоресцентный детектор, λ возбуждения 225 нм, λ испускания 305 нм, усиление 10; для обнаружения флутиказона пропионата – УФ детектор, λ 239 нм.

Объектами исследования являлись оригинальный аэрозольный препарат Серетид, 25/250 мкг/доза производства Глаксо Вэлком, Великобритания и один из воспроизведенных препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке.

В качестве стандартных образцов сальметерола и флутиказона пропионата использова-

лись стандарты сравнения европейской фармакопеи (Ph.Eur). В работе применялись реактивы соответствующей градации чистоты.

Результаты и их обсуждение

Среднее значение респирабельной фракции (частицы размером 0,5-5 мкм) сальметерола и флутиказона пропионата для оригинального препарата составило 7,71 мкг (30,83% от номинального содержания) и 80,51 мкг (32,20% от номинального содержания) соответственно. В тоже время для воспроизведенного препарата респирабельная фракция сальметерола оказалась равной 5,52 мкг (22,08% от номинального содержания), флутиказона пропионата – 70,00 мкг (28,0% от номинального содержания). Также значительное расхождение обнаружилось в общем профиле распределения мелкодисперсных частиц сальметерола на каждой из ступеней импактора (рис. 1).

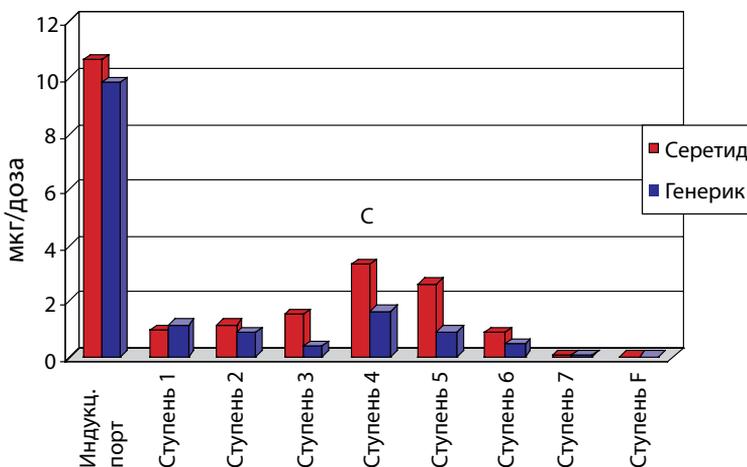


Рис. 1. Аэродинамическое распределение частиц сальметерола в препарате Серетид и препарате генерике

Дополнительно был проведен анализ однородности дозирования изучаемых лекарственных форм. Как в случае серетида, так и для препарата-генерика, в 20 из 20 результатов содержание действующих веществ, высвобождающихся при каждом нажатии на баллончик с аэрозолем, находилось в пределах 25% от среднего, что соответствует требованиям нормативной документации.

Выводы

Исследование аэродинамического распределения частиц препарата сере-

тид и препарата-генерика продемонстрировало существенную разницу по одному из основных показателей, характеризующих качество аэрозолей. На основании полученных данных можно утверждать, что воспроизведенный препарат не эквивалентен оригиналу. Несмотря на то, что большинство производителей препаратов-генериков являются известными и хорошо зарекомендовавшими себя фармацевтическими компаниями, необходим строгий контроль таких препаратов на эквивалентность с оригинальным препаратом с учетом особенностей каждой из лекарственных форм.

Функциональная оценка эффективности терапии нормодипином у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа

Ю.В.Прохорова, А.Л.Хохлов

Поликлиника № 2, Ярославль

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

У больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) артериальная гипертензия (АГ) формируется в 80% случаев. Основные принципы терапии АГ у больных СД2 имеют некоторые отличия от таковых у пациентов без СД, поскольку наличие СД увеличивает вероятность возникновения угрожающих жизни осложнений АГ до уровня высокого или очень высокого риска. Это означает, что в течение ближайших 10 лет у более чем 20% таких больных на фоне АГ разовьется инсульт или острый инфаркт миокарда. По этой причине наличие при СД2 АГ I степени является показанием к немедленному назначению медикаментозного лечения, даже при отсутствии дополнительных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Более того, в случае обнаружения СД антигипертензивную медикаментозную терапию необходимо начинать даже у пациентов с так называемым высоким нормальным АД (130/85 мм рт. ст.). Применение блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) у больных с сочетанием СД2 и АГ считается вполне оправданным.

Цель. На основании комплексного клиничко-инструментального исследования оценить эффективность стартовой терапии нормодипином больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с АГ I-II степени на фоне СД типа 2. Им назначался нормодипин в начальной суточной дозе 5 мг. При отсутствии адекватного ответа на терапию доза препарата увеличивалась до 10 мг/сутки. При необходимости к проводимой терапии добавляли арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки. Всем больным проводили: острую фармакологическую пробу (ОФП) с нормодипином (2,5 мг сублингвально в положении лежа), а также изменение реакции плечевой артерии на реактивную гиперемия, суточное мониторирование АД и ЭКГ.

Результаты и их обсуждение

Из 80 больных, включенных в исследование, 16 пациентам (20%) потребовалось повышение дозы препарата с 5 мг до 10 мг. 27 пациентам (33%) дополнительно был назначен арифон-ретард в дозе 1,5 мг/сутки. Побочные реакции отмечены у 5 больных: периферические отеки – у 4, чувство жара («приливы») – у 2, сердцебиение – у 3, головная боль – у 2 пациентов. Их выраженность в большинстве случаев была незначительной и не потребовала отмены препарата.

По результатам фармакологической пробы проводится коррекция дозы. Индивидуальная вариабельность реакции сосудов на БМКК делает необходимым при первичном назначении препарата тщательный подбор дозы с помощью острой фармакологической пробы под контролем АД, частоты сердечных сокращений, с обязательным учетом возможных побочных реакций. Изучение функции эндотелия периферических артерий проводили с помощью проб с реактивной гиперемией и ОФП с нормодипином. Для создания увеличенного кровотока и реактивной гиперемии проводилась «манжеточная проба», по ее результатам оценивалась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). Она изучалась после сублингвального приема нормодипина. Для предотвращения ошибочно отрицательного результата пробы определяли диаметр артерии после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. Исследование ЭЗВД – изменение диаметра плечевой артерии (в % по отношению к исходному), проводили в покое и на 1-й минуте после снятия манжеты. Реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах (с положительной и отрицательной пробой с нормодипином) может расцениваться как проявление эндотелиальной дисфункции, при проведении пробы с реактивной гиперемией до лечения в первой группе пациентов (отрицательная ОФП с нормодипином) в фазу эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено увеличение диаметра плечевой артерии (на 9,2%); в фазу эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭЗВД) — увеличение диаметра плечевой артерии (на 15,9%). Во второй группе (положительная ОФП с нормодипином в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии

на 8,9%, в фазу ЭЗВД – увеличение диаметра плечевой артерии на 18,1%). Под влиянием терапии нормодипином в течение 12 недель в ответ на реактивную гиперемию отмечается увеличение прироста диаметра сосуда в 1-й группе на 9,9% ($p<0,01$), а во 2-й на 10,3% ($p<0,01$); ЭЗВД в 1-й группе на 21,1% ($p<0,01$), а во 2-й на 21,9% ($p<0,01$), что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии препаратом. При анализе данных ЭХО-КГ через 12 недель терапии нормодипином установлено достоверное уменьшение в 1-ой группе пациентов ИММЛЖ с $117,3\pm 1,9$ до $106,0\pm 1,7$ г/м² (на 9,6%), снижение ММЛЖ на 7,6% за счет достоверного уменьшения толщины стенок левого желудочка ТЗСЛЖ на 6,9%, а ТМЖП-6,8%. А во второй группе через 12 недель терапии нормодипином установлено достоверное уменьшение ИММЛЖ $117,6\pm 1,5$ до $106,0\pm 1,3$ г/м² (на 9,8%), уменьшение массы миокарда левого желудочка на 6,5 % за счет достоверного уменьшения ТЗСЛЖ на 6,1%; ТМЖП-6,8%. Не было установлено зависимости исходной ЭЗВД от длительности СД и ГБ, уровней ЛПНП, триглицеридов. Нормализация АД подтверждена результатами СМАД, при котором было выявлено статистически достоверное снижение дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также показателей нагрузки на сердечно-сосудистую систему (индекс времени площади). Выраженность двухфазного ритма АД на фоне терапии оценивали по перепаду «день-ночь», в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) увеличилась с 35% до 60%, а больных с недостаточным снижением АД в ночное время (нон-дипперы) уменьшилась с 65%

до 40%. Достоверно снизились через 3 месяца лечения показатели вариабельности АД (сигма САД и сигма ДАД). Через 3 месяца лечения вариабельность САД за дневное время снизилась с $15,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $13,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД с $11,1 \pm 0,5$ мм рт. ст. до $10,5 \pm 0,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Сходная динамика наблюдалась и в течение ночного периода мониторингования: соответственно с $13,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $12,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). и с $11,4 \pm 0,2$ мм рт. ст. до $10,5 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). На фоне лечения общая ВСР (SDNN) увеличилась с $97,6 \pm 2,8$ мс до $110,0 \pm 16$ мс ($p < 0,01$), показатель рNN50%, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, увеличился с $2,8 \pm 0,7\%$ до $4,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$), уровень SDNN менее 100 мс, является прогностически неблагоприятным фактором, в нашем исследовании SDNN увеличился с $97,6 \pm 2,8$ мс до $110,0 \pm 16$ мс. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 82%, из них 67% на фоне монотерапии нормодипином и 15% в комбинации с арифон – ретард.

Выводы

1. Нормодипин является эффективным антигипертензивным препаратом, к концу исследования частота достижения целевого АД составила 82%, из них 67% на фоне монотерапии и 15% в комбинации с арифон-ретард.

2. Проведение ОФП с нормодипином в начале лечения позволяет прогнозировать эффективность монотерапии этим препаратом у таких больных.

3. Терапия нормодипином в течение 3 месяцев нормализует общую вариабельность сердечного ритма, повышает парасимпатическую активность, отсутствует активация симпатической нервной системы и наблюдается даже некоторое, снижение ее активности на фоне терапии.

4. Нормодипин вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, вследствие достоверного снижения ИММЛЖ и толщины стенок левого желудочка.

5. На фоне терапии препаратом сохраняется стабильный контроль гликемии и не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр. Все это делает нормодипин препаратом выбора при лечении АГ I-II степени на фоне СД типа 2.

Влияние индекса массы тела на параметры спирографии у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом

А.С.Рязанов¹, С.А.Киреев², Н.Н.Еременко¹

¹ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

² Эндокринологический научный центр, Москва

В последние годы внимание ученых обращено на исследование природы метаболического синдрома (МС) у категории больных с ХОБЛ [4, 5]. Присоединение ожирения, как компонента МС, изменяет и дополняет классическую картину течения ХОБЛ более выраженными системными проявлениями [3, 4]. В настоящее время известно, что низкий индекс массы тела (ИМТ) является достоверным предиктором смертности при ХОБЛ [4]. В своем исследовании, А.М.Schols et al показал, что при ИМТ менее 20 продолжительность жизни больных ХОБЛ вдвое ниже, чем при ИМТ более 29 [4]. Однако при избыточной массе тела нарушается легочная вентиляция из-за высокого стояния диафрагмы, что так же отражается на тяжести ХОБЛ [3].

Целью исследования явилось изучение влияния ИМТ на параметры спирографии у пациентов с ХОБЛ и МС.

Материалы и методы

Нами обследовано 140 мужчин. Все они были информированы о предстоящем исследовании и выразили свое согласие. Их средний возраст составил $51,2 \pm 5,3$ года, средний показатель ИМТ – $25,9 \pm 5,3$ кг/м². Оценка массы тела и степени ожирения проводилась по классификации ВОЗ (1997): нормальная

масса тела при ИМТ 19-24,9; избыточная – ИМТ 25-29,9; ожирение I степени – ИМТ 30,0-34,9; II степени – ИМТ 35,0-39,9; ожирение III степени диагностируется при ИМТ $\geq 40,0$.

ХОБЛ диагностировали по критериям GOLD (пересмотр 2008 г.) Длительность заболевания в среднем составляла $10,3 \pm 3,8$ года. Стаж курения – $30,7 \pm 9,8$ пачка/лет. МС диагностировали согласно классификации ВНОК (2008). Пациенты составили две группы: больные ХОБЛ (I группа) и больные с сочетанием ХОБЛ и МС (II группа). Во II группе в зависимости от ИМТ выделили три подгруппы (см. табл. 1): Па – пациенты с нормальной массой тела (ИМТ=19-24,9), Пб – пациенты с избыточной массой тела (ИМТ=25-29,9), Пв – с ожирением (ИМТ>30). Группу сравнения составили здоровые волонтеры с ИМТ 19-24,9.

Спирографию проводили после предварительной отмены (за 12 часов до исследования) ингаляций бронходилататоров. Проба с бронходилататором включала повторное выполнение спирографии после ингаляции препарата короткого действия. Параметры рассчитывали в абсолютном и процентном значении от должных величин. Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерию Стьюдента со статистически значимой границей $p < 0,05$. Для опре-

деления степени статистической связи между исследуемыми параметрами применяли корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение

Если у пациентов I группы (изолированная ХОБЛ) выявленные нарушения ФВД носили только обструктивный характер, то во II группе (ХОБЛ и МС) обнаружены дыхательные нарушения смешанного типа (обструктивные и рестриктивные). Видимо, это связано с наличием абдоминального ожирения в рамках МС.

У пациентов всех трех подгрупп II группы (объединенных в зависимости от ИМТ) показатели спирограммы существенно и однонаправлено различались с данными, полученными на здоровых волонтерах (табл.). Так, во всех подгруппах обнаружены статистически значимые возрастные частоты дыханий и

снижение ЖЕЛ. Последнее характерно для рестриктивного типа дыхательной недостаточности. Изменения других показателей отражают нарушения бронхиальной проходимости: выявлено снижение индекса Тифно, ОФВ1, а также резкое снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Уменьшение ФЖЕЛ по сравнению с группой здоровых волонтеров было достоверным только в подгруппах IIa и IIв, но недостоверным в подгруппе IIб, что, вероятно, обусловлено ее малочисленностью и большим разбросом величин данного показателя в ней.

Методом дисперсионного анализа выявлена умеренная связь нарушений бронхиальной проходимости со степенью увеличения массы тела в группе II с коэффициентом линейной корреляции между ОФВ1 и ИМТ -0,36 ($p=0,02$) и между индексом Тифно и ИМТ -0,39 ($p=0,01$).

Таблица

Сравнение показателей ФВД пациентов II группы с данными здоровых волонтеров

| Показатели (единица измерения) | Пациенты с ХОБЛ и МС (II группа) | | | Здоровые волонтеры (n=20) |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | Подгруппа IIa (n=11) | Подгруппа IIб (n=9) | Подгруппа IIв (n=16) | |
| Частота дыханий, мин ⁻¹ | 20,22±2,70* | 19,59±3,13* | 21,14±2,50* | 16,53±1,3 |
| ЖЕЛ, % от должного | 72,57±12,80* | 76,36±16,06* | 73,81±9,84* | 98,3±2,4 |
| ФЖЕЛ, % от должного | 63,29±13,89* | 69,39±16,98 | 56,9±13,21* | 96,1±3,7 |
| ОФВ1, % от должного | 58,5±13,32* | 63,64±14,17* | 54,8±14,41* | 95,1±2,3 |
| Индекс Тифно, % | 68,12±12,17* | 66,82±11,34* | 61,89±11,70* | 98,5±1,7 |
| ПСВ, % от должного | 45,11±11,23* | 46,97±9,91* | 43,65±9,88* | 101,7±1,4 |

Примечание: * – достоверность различий (при $p<0,05$) между показателями исследуемых подгрупп и здоровых волонтеров.

При определении обратимости бронхиальной обструкции оказалось, что в подгруппе Ia прирост ОФВ1 менее 10% наблюдался у 80,6% больных, в подгруппе IIб – у 76,7% и в подгруппе IIв у 72,9% больных он не превышал 15% (различия между подгруппами недостоверны). Следовательно, у наблюдаемых пациентов с ХОБЛ и МС бронхообструкция носила стойкий необратимый характер и отражала преобладание эмфиземы в патогенезе заболевания.

Выводы

Показатели функции внешнего дыхания свидетельствуют о том, что у пациентов с ХОБЛ и МС при смешанном типе дыхательной недостаточности (рестриктивно-обструктивном) в нарушениях бронхиальной проходимости эмфизематозный вариант патогенеза преобладает над бронхитическим.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ // NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH National Heart, Lung And Blood Institute (Updated 2008), 96 с.
2. **Попова Т.Н.** Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2009.
3. **Соколова С.Ю.** Клинические, иммунологические и бактериологические проявления хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения. Дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2007.
4. **Чучалин А.Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // РМЖ, 2008, том 16, часть 2, <http://www.rmj.ru>
5. **Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F.** Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD// Eur Respir J 2008; 32(4): 962-9.

Изучение эффектов некоторых аминокислот при гипоксической гипоксии

К.Т.Сампиева, Г.М.Оганова, М.Н.Ивашев, Р.Е.Чуклин, А.К.Гусейнов

Ингушский государственный университет, Назрань

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Аминокислоты, оксикоричные кислоты и фосфолипиды играют важную роль в обмене веществ живого организма. Участвуя в регуляции синаптических передач, метаболизме белков, липидов внутри клеточного пространства эти соединения способны поддерживать нормальное функционирование органов и систем при экстремальных состояниях внешней среды.

Цель. Изучить влияние ряда соединений на основе аминокислот, оксикоричных кислот, лецитина различного происхождения на устойчивость животных к нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

Материалы и методы

Использовалась модель нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Эта модель является наиболее простым методом оценки антигипоксической активности. Белых мышей одинакового веса (разброс не более 2 г на группу) помещали в герметически закрытые банки 750 см³ (крышки смазывали вазелином). Гипоксия – один из универсальных механизмов действия различных патогенных факторов, играющих в той или

иной мере важную роль практически при всех патологических состояниях. Отличительной особенностью острой гипоксии является доминирование в процессе ее развития прогрессирующего нарушения функций центральной нервной системы. Острая гипоксия, возникающая в организме, означает, прежде всего, кислородное голодание тканей головного мозга – коры головного мозга, мозжечка, высших подкорковых центров и др. При сравнительно небольшом снижении процента насыщения артериальной крови кислородом (до 85-89% при 96% в норме) происходит нарушение наиболее тонко дифференцированной аналитико-синтетической функции коры головного мозга с ослаблением остроты восприятия изменений внешней среды, критической оценки действительности и снижением быстроты и правильности ответа на эти изменения. В дальнейшем при прогрессировании степени кислородной недостаточности наблюдается ослабление тормозного влияния коры головного мозга на подкорковые центры с возбуждением их. Животные, поглощая кислород из замкнутого пространства вследствие дыхания, вызывают развитие его дефицита – гипоксическую гипоксию,

что позволяет оценивать исследуемые вещества по интегральным показателям летальности за определенное время наблюдения и устойчивости к дефициту кислорода (максимальной продолжительности жизни). Все изучаемые вещества применяли в трех дозах для выяснения возможного дозозависимого эффекта. В эксперименте исследовали следующие соединения: производные аминокислот (аминалон, таурин, прегабалин, актовегин, кортексин, солкосерил, церебролизин); оксикоричные кислоты (кофейную и феруловую); лецитин.

Результаты и их обсуждение

Проведенные экспериментальные исследования показали, что все изученные лекарственные средства, при профилактическом назначении, обладают дозозависимым антигипоксическим эффектом при моделируемой гипоксической гипоксии. Антигипоксическое действие увеличивалось с применением соединений от малых доз до максимальной дозы. В контрольной серии опытов выживаемость мышей составила в среднем 25,2%. Препараты на основе аминокислот существенно увеличивали выживаемость животных на 23-46%. Кофейная и

феруловая кислоты обладали антигипоксическим эффектом в максимально вводимой дозировке (на 30-38% по сравнению с контрольными опытами). Выраженным антигипоксическим эффектом при гипоксической гипоксии обладал лецитин яичного происхождения (на 18%).

Выводы

1. Все изученные соединения обладали антигипоксическим эффектом при гипоксической гипоксии.
2. Наиболее выраженный эффект регистрировали при назначении аминокислотных препаратов кортексин, церебролизин и актовегин.

Список литературы

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-е изд., перер. и доп./ Под ред. *Р.У. Хабриева*. М.: Медицина, 2005. – С.41-47.
2. *Чуклин Р.Е., Ивашев М.Н.* Влияние кофейной кислоты на системную гемодинамику // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – №6. – С.307-308.

Клинико-экономический анализ применения некоторых генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией

Н.Б.Сидоренкова, А.Н.Журавлева, А.В.Манукян

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Лечение артериальной гипертонии на протяжении длительного периода остается важной медико-социальной и экономической задачей, которая тяжелым финансовым грузом ложится на самого пациента или на систему здравоохранения, в случае бесплатного отпуска лекарств [1]. Согласно современным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии в качестве препаратов первого ряда рассматриваются пять классов антигипертензивных лекарственных средств [2]. Одно из приоритетных мест занимают антагонисты кальция, особенно представители третьего поколения - амлодипин и его генерики [3, 4]. Использование оригинального препарата может быть ограничено высокой стоимостью, что диктует необходимость поиска более экономичных путей фармакотерапии артериальной гипертонии (АГ).

Целью исследования является изучение клинико-экономической целесообразности использования некоторых генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией.

Материалы и методы

В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование было включено 156 пациентов с АГ 1-2 степени (ВНОК, 2004). После включения

больные «методом конвертов» были рандомизированы на группы, в которых был назначен амлодипин в дозе 5 мг/сутки. Пациенты I группы (n=52) получали норваск ("Pfizer», США), II группы (n=52) – тенокс («KRKA, Словения), III группы (n=52) – калчек («IPCA Laboratories Ltd», Индия). Пациентам ежедневно измеряли артериальное давление (АД) по методу Н.С.Короткова и регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Через 3 дня при отсутствии достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) дозу амлодипина увеличивали до 10 мг в сутки. Через 7 дней при неэффективности терапии проводили принципиальное изменение фармакотерапии и пациенты исключались из исследования. До начала и через 12 дней исследования проводили суточное мониторирование АД, транскраниальную доплерографию. Суточное мониторирование АД осуществляли с помощью системы ТМ 2421 (А&D, Япония) с 15-минутными интервалами в дневное и 30-минутными – в ночное время. Рассчитывали средние значения систолического и диастолического АД и ЧСС за день и ночь. Нагрузку давлением оценивали по индексу времени гипертензии (%). Выраженность двухфазного ритма определяли по суточному индексу систолического и диастолического АД. При проведении транскраниальной доплерографии на аппарате «Philips

EnVisor» (Голландия) оценивали скоростные показатели кровотока в сегменте М1 средней мозговой артерии с расчетом индексов пульсативности и резистивности [5]. При фармакоэкономическом анализе использовали метод «стоимость/ эффективность» (CER), который рассчитывали по формуле: $CER = C/Ef$, где C – прямые медицинские затраты на 1 пациента, Ef – эффективность лечения. Результаты представлены в виде средних значений параметра в выборке и ошибки среднего значения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке влияния изучаемых препаратов на показатели суточного мониторинга АД выявлено достоверное снижение среднесуточного систолического и диастолического АД при использовании норваска, тенокса и калчека. Во всех группах отмечено достоверное уменьшение «нагрузки давлением» по индексу времени как в дневные, так и в ночные часы. Использование препаратов амлодипина сопровождалось повышением суточного индекса систолического и диастолического АД. Статисти-

чески значимого изменения ЧСС не зарегистрировано.

При анализе данных транскраниальной доплерографии на фоне проведённой терапии выявлено достоверное повышение индексов резистивности и пульсативности с $0,51 \pm 0,02$ до $0,57 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) и с $0,72 \pm 0,07$ до $0,78 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Следовательно, под влиянием препаратов амлодипина наблюдали положительную динамику кровотока по СМА, которая проявлялась снижением сопротивления интракраниальных сосудов.

С учётом средней суточной дозы, которая составила калчека $9,8 \pm 0,7$ мг, норваска – $6,1 \pm 0,4$ мг, тенокса – $6,5 \pm 0,5$ мг, а также стоимости упаковки использованных антагонистов кальция, была рассчитана стоимость лечения. В I группе она составила 181,5 руб., во II группе – 96,4 руб., в III группе – 98,0 руб. С учётом влияния препаратов на уровень АД, индекс времени, суточный индекс, индексы резистивности и пульсативность был рассчитан интегративный коэффициент «стоимость/эффективность» как сумма коэффициентов «стоимость/эффективность» по выбранным показателям, соотносённых к их числу (табл.).

Таблица

Фармакоэкономическая эффективность препаратов амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией

| Показатель | K ₁ | K ₂ | K ₃ | K ₁ / K ₂ / K ₃ |
|-------------|----------------|----------------|----------------|--|
| САД 24 | 13,6 | 5,6 | 8,2 | 1/0,4/0,6 |
| ДАД 24 | 13,2 | 5,8 | 8,4 | 1/0,4/0,6 |
| ИБ САД день | 3,5 | 1,6 | 2,5 | 1/0,4/0,6 |
| ИБ САД ночь | 2,9 | 1,7 | 2,2 | 1/0,7/0,7 |
| ИБ ДАД день | 4,1 | 2,5 | 4,0 | 1/0,4/0,9 |
| ИБ САД ночь | 4,0 | 1,8 | 3,6 | 1/0,4/0,8 |
| СИ САД | 5,9 | 2,7 | 4,2 | 1/0,5/0,8 |
| СИ ДАД | 7,36 | 2,8 | 4,1 | 1/0,4/0,6 |

| | | | | |
|-----------------------|------|------|-------|-----------|
| Индекс пульсаторности | 25,5 | 17,5 | 23,3 | 1/0,6/0,8 |
| Индекс резистентности | 30,3 | 24,1 | 25,3 | 1/0,7/0,8 |
| ЧСС | 56,7 | 56,2 | 65,1 | 1/0,9/1,1 |
| ИК | 15,4 | 11,7 | 14,35 | 1/0,5/0,7 |

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс, K_1 – коэффициент «стоимость/эффективность» норваска, K_2 – коэффициент «стоимость/эффективность» для тенокса, K_3 – коэффициент «стоимость/эффективность» для калчека, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Выводы

Таким образом, норваск, тенокс и калчек в дозах 5-10 мг терапевтически эквивалентны. Тенокс обладает более низким коэффициентом «стоимость/эффективность», что свидетельствует о его фармакоэкономическом преимуществе перед норваском и калчеком у пациентов с артериальной гипертонией.

Список литературы

1. **Сидоренкова Н.Б.** Практические вопросы фармакоэкономики и фармакотерапии // International Congress Development of pharmacoconomics and pharmacoepidemiology in Russian Federation. – Moscow. – 2006. – P. 214-215.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European

Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2007. – 25. – P. 1105-1187.

3. **Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Алимова Е.В., Семенова Ю.Э.** Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведённого) у больных артериальной гипертонии. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрёстного исследования // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 53-56.

4. **Чазова И.Е., Ратова Л.Г.** Как достичь гармонии в лечении артериальной гипертонии // Системные гипертензии (Приложение к журналу Consilium medicum). – 2007. – Том 9. – № 1. – С.35-37.

5. **Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.** Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время. – 2003. – С. 288.

Сравнительная эффективность оригинального препарата триметазидина с модифицированным высвобождением и генерика у больных со стабильной стенокардией

Г.А.Смагулова¹, С.В.Крамарь², А.С.Калдыгарина³, Ж.С.Жубаева³

¹ Запaдно-Кaзахcтaнский гocударcтвенный медицинский университет им. Мaрaтa Оcпaнoвa, Aктoбe, Рeспубликa Кaзахcтaн

² Бoльницa cкoрoй медицинcкoй пoмoщи, Aктoбe, Рeспубликa Кaзахcтaн

³ Медицинский центр «Eвpaзия», Aктoбe, Рeспубликa Кaзахcтaн

Несмотря на быстрое развитие коронарной реваскуляризации (чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование) и стандартную антиангинальную терапию, многие больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжают испытывать симптомы стабильной стенокардии и прогрессирования заболевания [1, 2]. Сохраняющаяся ишемия и боли в сердце не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов [3]. При выборе тактики антиангинальной терапии следует учитывать доказанную эффективность миокардиальной цитопroteкции с использованием триметазидина с модифицированным высвобождением в сочетании с гемодинамическими антиангинальными средствами [4]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1] препарат метаболического действия – триметазидин с модифицированным высвобождением (триметазидин МВ) может быть использован в качестве дополнения к стандартным средствам (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и др.) или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (класс доказательств IIb, уровень доказательности B).

Проблема генерических препаратов чрезвычайно актуальна для стран постсоветского пространства. Во-первых, потому, что на фармацевтическом рынке в СНГ на долю генериков приходится до 78–95% лекарственных средств. Во-вторых, потому, что генерики, производимые в наших странах, в большинстве своем – низкого качества [5]. В настоящее время на фармацевтическом рынке Казахстана представлено более десятка генерических производных триметазидина.

Цель. Изучение сравнительной оценки эффективности оригинального препарата триметазидина с модифицированным высвобождением и генерика у больных со стабильной стенокардией.

Материалы и методы

В исследование были включены 64 пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия ФК II-IV в возрасте от 43 до 72 лет (в среднем $58,4 \pm 13,8$ года). Диагноз ставили на основании данных клинического осмотра, ЭКГ и результатов лабораторного исследования в соответствии с общепринятыми критериями. Все пациенты были обследованы в

соответствии с Республиканскими периодическими клиническими протоколами. 24-часовое холтеровское мониторирование проводили с помощью аппарата Meditech Card(X)plore (Венгрия). Определяли количество болевых (БИМ) и безболевых (ББИМ) эпизодов ишемии миокарда, среднюю продолжительность каждого эпизода и их суммарную длительность за сутки. Динамику толерантности к физической нагрузке оценивали по данным теста 6-минутной ходьбы. Согласно записи в дневнике пациента определяли количество приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю в начале и в конце наблюдения и в среднем за сутки в соответствующие периоды.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы по 32 человек в каждой. В основной группе к базисной терапии β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами, статинами, антиагрегантами и антитромбиновыми средствами дополнительно назначали оригинальный препарат Предуктал МВ (Сервье, Франция) в таблетках по 35 мг 2 раза в день. В контрольной группе пациенты получали базисную терапию плюс генерический препарат Депренорм МВ (Канонфарма продакшн, Россия) в таблетках по 35 мг 2 раза в день.

Статистическая обработка данных была проведена с применением пакета программ Биостатистика 4.03. Для оценки достоверности различия связанных совокупностей использовался парный критерий Вилкоксона, для независимых – критерий Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, включенные в протокол исследования закончили его при

одинаковой хорошей переносимости лечения. 12 недельный курс терапии привел к достоверному снижению ФК стенокардии, среднему количеству приступов стенокардии за неделю и количеству потребленного нитроглицерина в обеих группах без значимых различий.

Анализ результатов холтеровского мониторирования ЭКГ выявил положительную динамику в виде уменьшения количества эпизодов болевой ишемии миокарда с $4,12 \pm 0,31$ до $1,02 \pm 0,15$ ($P < 0,001$) и с $4,24 \pm 0,34$ до $1,78 \pm 0,16$ ($P < 0,001$), в основной и контрольной группах соответственно, а также эпизодов безболевой ишемии миокарда. В обеих группах статистически достоверно уменьшилась средняя и суммарная продолжительность эпизодов БИМ и ББИМ. К концу срока наблюдения в группе оригинального триметазидина были отмечены достоверно меньшие, чем в группе генерика, частота и продолжительность ($P < 0,001$) эпизодов клинически выраженной ишемии. Несмотря на отсутствие достоверного различия между группами по количеству эпизодов БИМ к концу 12-й недели терапии, средняя и суммарная длительность эпизодов ББИМ в группе оригинального препарата была достоверно ($P < 0,01$) меньше. Различий по числу эпизодов ишемии миокарда во время утреннего пика (между 8 и 10 ч утра, когда наиболее высок риск развития острого инфаркта миокарда и внезапной смерти) в обеих группах выявлено не было.

Выводы

Таким образом, способность триметазидина МВ усиливать лечебное действие традиционных антиангинальных препаратов, наряду с высокой собствен-

ной антиангинальной эффективностью, была более выраженная у оригинального, чем у генерического лекарства. Эти данные позволяют рассматривать оригинальный препарат триметазидина, как оптимальное средство в комбинации с другими препаратами гемодинамического действия, при недостаточной эффективности стандартной терапии стабильной стенокардии. Необходимо, чтобы фирма-производитель генерика доказала терапевтическую и биологическую эквивалентность своего продукта оригинальному препарату в дальнейших пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Список литературы

1. *Fox K. et al.* Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-1381.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6 (Прилож. 4): 40.
3. *Лупанов В.П.* Снижение риска осложнений и улучшение прогноза жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца. Справ. поликлин. врача. 2009; 6: 15-19.
4. *Морозова Т.Е.* Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2008; 9: 10-14
5. *Тарловская Е.И.* Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. РМЖ. 2008; 5: 333-338

Фармакоэкономическая эффективность генериков омепразола в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

А.А.Степченко, Н.Г.Филиппенко, Н.Н.Прибылова, С.В.Поветкин,
О.И.Гончарова, М.П.Туточкина

Курский государственный медицинский университет, Курск

На фармацевтическом рынке России присутствует большое число генериков омепразола (ультоп, омез, омитокс, гастрозол и др.), что обуславливает перспективность исследований по изучению их фармакоэкономической эффективности.

Цель. Изучение фармакоэкономической эффективности генериков омепразола, наиболее часто используемых в лечении больных ЯБ в Курской области.

Материалы и методы

В исследование было включено 120 больных ЯБ, ассоциированной с НР, с локализацией язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке – 94 (78,3%) и в желудке – 26 (21,7%) в возрасте от 21 до 45 лет, из них – 78 мужчин и 42 женщины.

Все пациенты ЯБ получали 7-дневную схему противоязвенной терапии, включавшую: омепразол, 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин (фромид, KRKA, Словения), 500 мг 2 раза

в сутки + амоксициллин (флемоксин, "Yamanouchi", Нидерланды), 1000 мг 2 раза в сутки [1, 3]. В зависимости от проводимой антисекреторной терапии больные были распределены на следующие группы: в I группе (n=34) применяли омепразол фирмы KRKA (Словения) – ультоп, во II группе (n=59) – омез («Dr.Reddys», Индия), в III группе (n=27) – омитокс («Shreya», Индия).

Диагностику хеликобактерной инфекции у больных ЯБ проводили до лечения с использованием неинвазивного метода – дыхательного уреазного теста с помощью устройства для экспресс-диагностики хеликобактериоза дыхательным методом (in vivo) ХЕЛИК®-тест-«АМА» производства фирмы ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», г.Санкт-Петербург. Контроль эрадикации осуществляли через 4 недели после терапии с помощью быстрого уреазного теста (тест-системы ХЕЛПИЛ®) и дыхательного уреазного теста.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что в результате противоязвенной терапии рубцевание язв при использовании ультопа произошло в 94% (n=32) случаев, частичная эпителизация зафиксирована у 2 больных (3%), назначение омеза приводило к заживлению язвы у 57 пациентов (97%), отрицательный эффект зарегистрирован в 3% случаев (n=2), в III группе обследованных больных рубцевание язвенного дефекта наблюдалось у 25 больных (93%), эпителизация у 1 (4%), не отмечено положительного эффекта – у 1 (4%). В то же время, констатирована достоверная разница во всех группах по срокам купирования и бальной оценки болевого и диспепсического синдромов: отмечена более значимая эффективность ультопа в сравнении с другими изучаемыми препаратами. Установлено, что симптом Менделя также достоверно раньше купируется при назначении ультопа ($7,4 \pm 2,8$ дня), по сравнению с пациентами, получавшими омез и омитокс ($7,9 \pm 2,8$ и $9,5 \pm 3,1$ соответственно).

Одним из важнейших показателей, являющихся интегральными с точки зрения качества лечения больных ЯБ, является эрадикация НР. Были обнаружены достоверные отличия в частоте эрадикации НР у наблюдаемого контингента. Так, у пациентов, получавших ультоп, НР не выявлен у 25 (74%) человек после проведенного курса противоязвенной терапии, на фоне лечения омезом – у 39 (66%) пациентов, элиминация НР в III группе обследованных больных имела место у 17 (63%) человек. Достоверность различий в группах документирована статистически ($\chi^2=7,1$, $p=0,03$). Следует отметить, что ни в одной груп-

пе не достигнут порог эрадикации (80%), рекомендованный Маастрихтскими консенсусами [2, 3].

Для оценки экономической эффективности терапии проведен анализ «затраты–эффективность» по конечной точке – рубцевание язвенного дефекта, причем учитывались только прямые затраты на приобретение препаратов. Суммарная стоимость месяца терапии ультопом (20 мг \times 2 р/д – 14 капсул, n=34), по данным аптечной сети г. Курска, составила 20400 руб., омеза (n=59) – 21240 руб., омитокса (n=27) – 7560 руб. Обнаружено, что при равнозначной клинической эффективности (рубцевание язвенного дефекта выше 93%), соотношение «затраты–эффективность» в группе с ультопом оказалось 637,5, при использовании омеза – 372,6, омитокса – 302,4, т.е. последний препарат оказался более экономически выгодным по признаку заживления язвенного дефекта.

Проведен также анализ соотношения «затраты–эффективность» по эрадикации НР в исследуемых группах. Суммарная стоимость лечения больных 7-дневной эрадикационной схемой по данным аптечной сети г. Курска в I группе составила 30940 рублей, во II второй – 50150 рублей, в III группе 22410 рублей. Следует отметить, что на разницу в стоимости лечения в группах влияла цена генетриков омепразола, так как антибиотики в схемах были одинаковыми.

Выявлено, что, несмотря на большую стоимость схемы с ультопом, соотношение «затраты–эффективность» по конечной точке – эрадикации НР, в I группе оказалось равна 1237,6 руб., при использовании омеза (II группа) – 1285,9 руб., омитокса (III группа) – 1318,2 руб.

Проведенные исследования показали, что ультоп в составе эрадикационной те-

рапии является наиболее эффективным и экономически выгодным препаратом среди изученных генериков омепразола.

Выводы

Одной из наиболее эффективных эрадикационных схем, включающей генерик омепразола, является схема – ультоп, амоксициллин и кларитромицин, что обосновывает дальнейший поиск стратегий оптимизации фармакологического лечения ЯБ в условиях функционирования формулярной системы.

Список литературы

1. **Васильев Ю.В.** Ингибиторы протонного насоса // Лечащий врач. – 2007, № 1. – С. 71-76.
2. **Лапина Т.Л.** Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // Фарматека. – 2002, № 9. – с. 3-8.
3. **Маев И.В., Самсонов А.А.** Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с H.pylori (материалы консенсуса Маастрихт-3) // Consilium medicum. – 2006, Т.8, № 1. Приложение. – С.3-13

Оптимизация применения воспроизведенных антигистаминных препаратов II поколения, для лечения сезонного аллергического ринита у больных Хабаровского края

С.Ш.Сулейманов, В.В.Сулима, Н.В.Кирпичникова

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний является аллергический ринит (АР). Распространенность АР среди населения по данным разных авторов достигает 10-35% [Гущин И.С., Ильина Н.И., 2002; Орадовская И.В., Лусс Л.В. и соавт., 2004; Bellanti J.A., 2000; Bousquet J. et al., 2008].

Адекватное лечение АР приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению качества жизни пациента. В соответствии с рекомендациями международных согласительных документов [ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Astma) 2001, 2008 гг.] лечение АР должно быть эффективным, безопасным и доступным для пациентов. Средствами первого выбора терапии являются современные антигистаминные (АГ) препараты «нового» поколения, обладающие высокой эффективностью, быстротой наступления и продолжительностью (до 24 часов) лечебного действия, высоким уровнем безопасности (редкими и слабо выраженными побочными эффектами).

Появление в последние годы большого числа генерических АГ препаратов 2-го поколения привело к снижению курсовой стоимости лечения и более широкому использованию данной группы лекарственных средств. Вместе с тем появились данные о неоднородности генериков [Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., 2003; Петров В.И., Красильникова А.В., 2004; Лыкова С.Г., 2005; Яковлева Т.А., Климова Е.А., 2003; Nightingale С.Н., 2000], что в свою очередь поставило вопрос о клинической эквивалентности, взаимозаменяемости и критериях выбора воспроизведенных препаратов. Очевидно, что предпочтение будет иметь препарат, обладающий наилучшими фармакоэкономическими характеристиками.

Цель. Фармакоэкономический анализ применения воспроизведенных антигистаминных лекарственных средств II поколения, для оптимизации лечения сезонного аллергического ринита у больных Хабаровского края.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 270 человек обоего пола, в возрасте от 18 до 55 лет, (149 женщин (55,2%) и 125 мужчин (44,8%), средний возраст $30,6 \pm 2,7$ года), страдающих (не менее 2-х лет подряд) сезонным аллергическим ринитом (САР), с положительными кожными пробами на пыльцевые аллергены, соответствующие критериям включения в исследование, подписавшие информированное согласие. Все пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на 3 группы и 9 подгрупп по 30 человек в каждой подгруппе, соответственно назначаемым H1-гистаминоблокаторам. При оценке исходных показателей, характеризующих тяжесть течения поллиноза (заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в носу, в глазах, слезотечение, раздражение глаз, а также частоту указанных симптомов), значимых различий между группами выявлено не было.

Заключительная оценка результативности терапии выносилась на основании динамики показателей оценочной анкеты эффективности лечения АГ препаратами на 14-й день лечения. Преимуществами анкеты является то, что с ее помощью можно учитывать как выраженность, так и частоту основных симптомов риноконъюнктивита, а также необходимость и частоту применения дополнительной базисной и симптоматической терапии. Кроме того, анкета учитывает наличие и выраженность побочных эффектов лечения АГ препаратами.

В результате анализа эффективности лечения различными препаратами лоратадина по данным анкетирования оказалось, что достоверного отличия по показателю эффективности АГ препарата (ЭАГП) между кларитином

($67,11 \pm 3,4\%$) и генериком ломиланом ($63,72 \pm 2,56\%$) не выявлено ($p < 0,05$), эффективность воспроизведенных препаратов «Эролин» ($42,32 \pm 3,62\%$) и «Кларидол» ($45,72 \pm 3,51\%$) достоверно ниже ЭАГП «Кларитин» ($p < 0,05$). По коэффициенту побочных эффектов (КПЭ) в группе лоратадина между оригинальным и воспроизведенными препаратами достоверных отличий не выявлено, КПЭ кларитина $2,1 \pm 0,78\%$, ломилана $2,2 \pm 0,88\%$, эролина $2,9 \pm 1,02\%$, кларидола $2,5 \pm 0,67\%$ $p < 0,05$.

При оценке эффективности терапии в группе цетиризина установлено, что на итоговый показатель ЭАГП препарата «Летизен» оказал влияние показатель побочных эффектов. В подгруппе летизена КПЭ ($7,07 \pm 0,68\%$) достоверно превысил аналогичные показатели в подгруппах зиртека ($3,10 \pm 0,76\%$) и цетрина ($3,6 \pm 0,98\%$) ($p < 0,05$). Между показателями побочных эффектов и показателями итоговой эффективности ЭАГП зиртека ($69,74 \pm 2,04\%$) и цетрина ($64,45 \pm 2,61\%$) достоверного различия нет ($p < 0,05$), показатель итоговой эффективности препарата «Летизен» ($50,24 \pm 2,29\%$) достоверно ниже эффективности оригинального препарата «Зиртек» ($69,74 \pm 2,04\%$), $p < 0,05$.

По коэффициенту побочных эффектов в группе фексофенадина между оригинальным и воспроизведенными препаратами достоверных отличий не выявлено, КПЭ телфаста $1,97 \pm 0,78\%$, КПЭ фексадина $2,40 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$. В результате анализа коэффициентов эффективности лечения препаратами фексофенадина оказалось, что достоверного отличия по показателю ЭАГП между телфастом ($71,15 \pm 2,71\%$) и генериком фексадином ($64,78 \pm 2,09\%$) не выявлено ($p < 0,05$).

Сравнение затрат на единицу эффективности проводилось после обработки анкет. С точки зрения фармакоэкономики, оптимальным является терапевтический режим с наименьшим показателем «затраты/эффективность».

В группе лоратадина получены следующие коэффициенты затрат на единицу эффективности: для кларитина 13,6 руб., для ломилана 10,9 руб., для эролина 18,7 руб., для кларидола 17,2 руб. Таким образом, при сопоставлении стоимости лечения с полученной эффективностью конкретного препарата наиболее затратными оказались воспроизведенные АГ ЛС с наименьшими показателями клинической эффективности в своей группе. Стоимость лечения САР низкоэффективными генериками в группе лоратадина по сравнению с оригинальным препаратом возрастает при использовании эролина в 1,4 раза (на 27%) и в 1,3 раза (на 21%) при использовании кларидола. Воспроизведенный препарат «Ломилан» показал эффективность, эквивалентную оригинальному препарату, при этом лечение сезонного аллергического ринита данным лекарственным средством обходится в 1,25 раза (на 20%) дешевле, чем лечение оригинальным препаратом с учетом всех затрат на терапию.

Анализ «затраты/полезность». В качестве критерия полезности учитывалась разница между оценкой КЖ до и после лечения, отражающая величину улучшения КЖ. Оценка проводилась с помощью краткого международного опросника RQLQ.

При анализе «затраты/полезность» в группе лоратадина наиболее выгодным

оказалось лечение препаратом «Ломилан», а наиболее затратным – лечение воспроизведенным препаратом «Эролин». В группе цетиризина наименьший индекс улучшения КЖ показан у препарата «Летизен» ($1,36 \pm 0,68$) соответственно самый высокий индекс затрат на единицу полезности (1127,9 руб.). Наиболее благоприятное соотношение затрат для улучшения КЖ пациента с сезонным аллергическим ринитом в группе цетиризина, показал препарат «Цетрин» (492,4 руб.). Стоимость лечения оригинальным препаратом «Зиртек», с учетом прямых и непрямых медицинских затрат из расчета 2-х недельного курса выше в 1,5 раза по сравнению со стоимостью лечения воспроизведенным препаратом «Цетрин». В группе фексофенадина достоверных отличий индекса улучшения КЖ, а также затратных коэффициентов полезности оригинального и воспроизведенного препаратов не выявлено.

Выводы

Комплексный клинико-экономический анализ выявил равнозначность зиртека и цетрина, кларитина и ломилана, телфаста и фексадина по эффективности и безопасности. Кроме того, воспроизведенные антигистаминные препараты «Цетрин», «Ломилан» и «Фексадин», имеют более низкие индексы затрат на единицу эффективности и единицу полезности, по отношению к оригинальным препаратам, что создает возможность более широкого применения данных лекарственных средств в практике лечения аллергического ринита.

Проблема эффективности, безопасности и качества антимикробных генерических препаратов из группы макролидов

В.С.Удалов, А.В.Титова, С.И.Кулешова

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва

Одной из проблем обеспечения эффективности, безопасности и качества генерических лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке является отсутствие фармакопейных государственных стандартов их качества. Антимикробные препараты из группы макролидов не являются исключением.

Цель. Изучить рынок антимикробных препаратов из группы макролидов с целью выявления необходимости разработки государственных стандартов качества для обеспечения их эффективности и безопасности.

Материалы и методы

Фармакопеи, базы данных по лекарственным препаратам и др. источники. Антибиотики-макролиды I группы или 14-членные (олеандомицин, розамицин, эритромицин, диритромицин, кларитромицин, рокситромицин, телитромицин, тролеандомицин, флуритромицин, эритромицинацестрат, эритромицинацетилстеинат, эритромицинпропионат, эритромицинмеркаптосукцинат, эритромицинэтилсукцинат, эритромицина аскорбинат,

эритромицина глюцептат, эритромицина лактобионат, эритромицина стеарат, эритромицина сукцинат, эритромицина фосфат, эритромицина эстолат, эритромицинэтилсукцинат), II группы или 15-членные (азитромицин), III группы или 16-членные (джозамицин, китазамицин, мидекамицин, спирамицин, джозамицинпропионат, мидекамицина ацетат, миокамицин, рокитамицин, цетромицин).

Результаты и их обсуждение

Из 32 известных в настоящее время антибиотиков-макролидов на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют только 11 соединений: 6 из I группы (олеандомицин, ритромицин, диритромицин, кларитромицин, рокситромицин, телитромицин), 1 – из II (азитромицин) и 4 – из III (джозамицин, мидекамицин, спирамицин, китазамицин). Из указанных соединений только 6 субстанций выпускаются отечественной фармацевтической промышленностью: олеандромицин (оригинальный), эритромицин, кларитромицин и рокситромицин, азитромицин, мидекамицин, спира-

мицин. Недостаточная мощность отечественной промышленности компенсируется субстанциями зарубежного производства, которые могут быть изготовлены по разным технологическим схемам. Например, производители лекарственных

форм используют субстанцию эритромицина 6 производителей (2 - отечественного производства); кларитромицина – 9 производителей (3 – отечественного), азитромицина – 20 производителей (3 - отечественного).

Таблица

Лекарственные формы антибиотиков из группы макролидов и производители

| Наименование | Лекарственная форма | Количество производителей | |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------|
| | | отечеств. | зарубежн. |
| 1. Олеандомицин | Таблетки | 1 | – |
| 2. Эритромицин | Гель | – | 2 |
| | Гранулы | 1 | 2 |
| | Капсулы | 1 | – |
| | Лиофилизат | 1 | 1 |
| | Мазь глазная | 2 | – |
| | Мазь для наружного применения | 6 | 1 |
| | Порошок для приготовления раствора | – | 2 |
| | Раствор | – | 2 |
| | Суппозитории вагинальные | 1 | – |
| | Суппозитории ректальные | 1 | – |
| | Таблетки | 10 | 2 |
| 3. Диритромицин | Таблетки | – | 1 |
| 4. Кларитромицин | Гранулы | – | 11 |
| | Капсулы | 1 | – |
| | Лиофилизат | – | 1 |
| | Порошок для приготовления суспензии | – | 1 |
| | Таблетки | 7 | 28 |
| 5. Рокситромицин | Капсулы | 1 | – |
| | Таблетки | 8 | 32 |
| 6. Телитромицин | Порошок для приготовления суспензии | – | 1 |
| | Таблетки | – | 1 |

| | | | |
|-----------------|-------------------------------------|----|----|
| 7. Азитромицин | Гранулы | 1 | 1 |
| | Капсулы | 20 | 15 |
| | Лиофилизат | – | 1 |
| | Порошок для приготовления суспензии | 2 | 12 |
| | Таблетки | 7 | 17 |
| | Суспензия для приема внутрь | 1 | 2 |
| 8. Джозамицин | Таблетки | – | 5 |
| | Суспензия для приема внутрь | – | 3 |
| 9. Мидекамицин | Гранулы | – | 1 |
| | Таблетки | – | 1 |
| 10. Спирамицин | Лиофилизат | 1 | 1 |
| | Таблетки | 2 | 1 |
| | Порошок для приготовления раствора | 1 | – |
| 11. Китазамицин | Порошок для приготовления раствора | – | 1 |

В таблице представлены данные о количестве производителей лекарственных форм антибиотиков из группы макролидов. Наибольшее количество производителей отмечено для таблеток рокситромицина (40), таблеток кларитромицина (35), капсулы азитромицина (35). В первых двух случаях преобладают зарубежные производители, в третьем – отечественные.

Из 11 указанных антибиотиков-макролидов 9 субстанций описаны в зарубежных фармакопеях (Eur.Ph., USP, J.Ph.), в ГФ РФ XII изд. ни один из указанных антибиотиков не включен. Предварительное сравнение требований к качеству антибиотиков фармако-

пей и нормативных документов фирм-производителей показал, что они различаются по требованиям к чистоте, количественному определению, подтверждению подлинности.

Выводы

Разнообразие производителей субстанций и лекарственных форм антибиотиков из группы макролидов, существующих на отечественном фармацевтическом рынке, делает очевидным необходимость разработки государственных фармакопейных стандартов качества на них и проведение сравнительной оценки их биоэквивалентности «*in vitro*».

Комплаентность антибактериальной терапии при острых тонзиллитах

А.Л.Хохлов, Н.Е.Николаева

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Проблема острого тонзиллита по-прежнему актуальна. В Ярославской области за период с 2005 года ежегодно регистрируется около 14000 случаев заболевания острым тонзиллитом.

Лечение больных с острым неосложненным тонзиллитом проводится обычно в амбулаторных условиях. Этиотропный принцип лечения бактериальных инфекционных заболеваний определяет необходимость введения в комплекс терапии антибиотиков.

Но эффективность антибиотикотерапии при остром тонзиллите определяется не только соблюдением «медицинских» условий, но и приверженностью к терапии самого пациента, которая обозначается термином «комплаентность» и является одной из серьезных и труднопреодолимых проблем современной медицины.

Наибольшую остроту проблема комплаентности приобретает при лечении больных с хроническими заболеваниями внутренних органов. На первый взгляд, при острых заболеваниях, например, при остром тонзиллите, несоблюдение режима терапии представляется менее вероятным, поскольку в данной клинической ситуации очевидна мотивация пациентов на скорейшее выздоровление. Однако на практике значительное число боль-

ных с острыми инфекциями не выполняют предписанный режим лечения. Между тем данное обстоятельство очень важно, так как при антимикробной химиотерапии вероятность эрадикации возбудителя напрямую зависит от адекватной дозы антибиотика, кратности его введения и длительности курса лечения.

Цель. Изучение приверженности пациентов с острым тонзиллитом к различным вариантам антимикробной терапии в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В исследование было включено 90 больных острым тонзиллитом. Анализ комплаентности проведен путем опроса (анкетирования) взрослых пациентов в условиях амбулаторного приема и патронажа на дому. В зависимости от назначенного больному антибактериального препарата были сформированы три группы сравнения: группа А (30 пациентов, принимавших амоксициллин (флемоксин) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней); группа Б (30 пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат (амоксиклав) по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней); группа В (30 пациентов, принимавших азитромицин (су-мамед) по 500 мг 1 раз в сутки в течение

5 дней). Во всех случаях препарат назначался эмпирически с первого дня обращения пациента к врачу. Оценивались следующие факторы, способные повлиять на комплаентность пациента лекарственной терапии в амбулаторных условиях: связанные с особенностями заболевания (тяжесть) и лечения (режим приема, длительность курса, стоимость и эффективность препарата и т.д.); связанные с личностью пациента.

Результаты и их обсуждение

В общей группе пациентов (90 человек) отмечена высокая (53-58,9%) и средняя (37-41,1%) комплаентность к терапии антибактериальными препаратами.

В группах А и В одинаково преобладала высокая приверженность к терапии (по 22 пациента соответственно – 73,3%). У пациентов группы Б достоверно чаще отмечена средняя приверженность к терапии (21 пациент из 30-70%) по сравнению с группами А и В ($p < 0,01$).

Больные, принимающие азитромицин, в 96,7% случаев соблюдают кратность приема препарата, но реже (в 73,3% случаев) продолжительность курса лечения. Больные группы А не нарушают длительность курса терапии в 93,3% случаев и реже (в 76,7%) кратность приема препарата. Самые низкие показатели комплаентности показали больные, получавшие амоксициллин/клавуланат. Только в 46,7% случаев они соблюдали и кратность приема препарата, и длительность курса терапии.

Наиболее частыми проявлениями несоблюдения графика приема антибактериального препарата являются неумышленный пропуск единичных доз антибиотика и самовольное укорочение курса лечения, а основными факторами, влияющими на приверженность пациентов

к антибактериальной терапии - забывчивость, безответственность, недооценка тяжести состояния и их сочетания. В группе больных, получавших амоксициллин, при соблюдении пациентами рекомендаций врача в 76,6% случаев, причинами несоблюдения графика лечения другими пациентами были забывчивость и безответственность. В группе Б только 36,7% пациентов следовали рекомендациям врача и почти 2/3 больных не придерживались графика лечения в связи с забывчивостью, безответственностью и недооценкой тяжести состояния. В группе В выполняли рекомендации врача 73,4% больных, но самостоятельное укорочение курса лечения позволили себе примерно 1/4 пациентов, что было обусловлено недооценкой больным тяжести заболевания.

В нашем исследовании пациенты всех 3-х групп при выборе препарата в 100% случаев следовали рекомендациям врача и ориентировались на их высокую эффективность. Очень важным аргументом в пользу конкретного препарата в глазах пациента является отсутствие нежелательных побочных реакций на прием препарата. В группе А на этот фактор ориентировались 90% пациентов, а в группах Б и В лишь 56,7% и 60% соответственно. Удобство приема (кратность приема, длительность курса, оральные формы препарата) занимает средние позиции среди факторов, определяющих выбор антибактериального препарата и составляет в группе А 66,7%, в группе Б – 36,7%, в группе В – 60%. Рейтинговая значимость стоимости терапии в ряду прочих аргументов при выборе препарата относительно невысокая и составляет в группах исследования соответственно 46,7% (группа А), 30%

(группа Б) и 33,3% (группа В), при существенных различиях в стоимости назначаемых врачом антибиотиков. Репутация фирмы-производителя и реклама в меньшей степени влияют на выбор пациентом лекарственного средства. Это является особенностью российского фармацевтического рынка и объясняется неискушенностью населения, отсутствием доступной информации о различных лекарственных формах препаратов (например, пролонгированного действия), а также ориентацией на цену упаковки. Советы родственников, знакомых значимы (т.е. выступают ведущими при выборе антибактериального препарата) примерно для 43% респондентов.

Выводы

1. Пациентам с острым тонзиллитом свойственны высокий и средний уровни комплаентности антибиотикотерапии.

2. Первое место по комплайнсу занимает амоксициллин. Основными фак-

торами, определяющими несоблюдение режима терапии, были неумышленный пропуск единичных доз антибиотика, забывчивость и безответственность, т.е. личностные особенности пациента.

3. Второе место по комплайнсу занимает азитромицин. Основным фактором некомплаентности в данном случае была недооценка больным тяжести заболевания.

4. Третье место по комплайнсу занимает амоксициллин/клавуланат. Основными факторами некомплаентности в данном случае были сочетания забывчивости, безответственности и недооценки тяжести состояния.

5. Критериями при выборе больным антибактериального препарата являются рекомендации врача, терапевтическая эффективность назначенного ему антибиотика. Третью позицию занимает риск нежелательных реакций. Однако у каждого отдельно взятого пациента имеется свой комплекс факторов, влияющих на комплайнс, поэтому необходима индивидуальная работа врача и больного.

Антигипертинзивная эффективность S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией I степени

Д.Н.Цветков, В.Г.Кукес

*Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ «ЭСМП» Росздравнадзора, Москва
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов. Один из препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии и стенокардии. Он занимает рецептор дигидропиридина и обеспечивает конкурентную блокаду управляемого напряжением медленного кальциевого канала. При ежедневной дозе в диапазоне 2,5-10 мг амлодипин вызывает значительное снижение АД. Когда амлодипин добавлялся к стандартному лечению, он значительно снижал и симптоматические, и бессимптомные ишемические приступы у пациентов с хронически стабильной стенокардией. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с амлодипином – это головная боль и отеки.

Энантимеры рацемического лекарственного средства могут иметь различную фармакологическую активность, а также оказывать различные фармакокинетические и фармакодинамические действия. Амлодипин имеется в виде рацемической смеси (R) и (S) изомеров. Было установлено, что S(-) изомер амлодипина обладает большей фармаколо-

гической активностью. Исследования амлодипина как вытеснителя связи [3H] (+)PN 200-110 показали, что вытеснение является стереоселективным, причем S(-) изомер обладает в 1000 раз более сильным действием, чем R(+) изомер. Пероральный клиренс активной S-формы оказался подвергнутым гораздо меньшим вариациям между пациентами, чем для неактивной (R)-формы. (R)-амлодипин гораздо быстрее удалялся из плазмы крови, чем (S)-амлодипин, при средних значениях конечного периода полувыведения, равных 34,9 ч (R) и 49,6 ч (S). Было выдвинуто предположение, что наблюдаемая энантиоселективность перорального амлодипина вызвана различиями в системной очистке крови от энантиомеров.

Использование изолированного S-Амлодипина – фармакологически активного изомера амлодипина – вместо рацемической смеси могло бы привести к большим преимуществам, поскольку необходимая доза и системная токсичность могли бы быть снижены, поскольку мог бы быть увеличен интер-

вал между дозами, благодаря более длительному периоду полувыведения для S-амлодипина. Благодаря более длительному действию S-амлодипина, была бы улучшена переносимость для пациента, и могло бы быть меньше случаев отеков.

Цель. Определения степени эффективности и безопасности S-амлодипина в сравнении с рацемическим амлодипином в лечении пациентов с I степенью артериальной гипертензии.

Материалы и методы

В основную и контрольную группы исследования были включены 86 пациента с клинически подтвержденной и вновь диагностируемой I степенью артериальной гипертензии.

Основная группа получала: таблетки S-Амлодипина, содержащие 2,5 мг S-Амлодипина в виде монотерапии, ежедневно, 1 таб. утром в течение 90 дней.

Контрольная группа получала: таблетки Амлодипина, содержащие 5 мг Амлодипина в виде монотерапии, ежедневно, 1 таб. утром в течение 90 дней

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что через 90 дней монотерапии S-Амлодипина при лечении АГ I-степени при измерениях АД имело место достоверное снижение как САД, так и ДАД: среднее САД до лечения $148,4 \pm 3,6$ мм рт.ст., после лечения – $127,0 \pm 6,7$ мм рт.ст., среднее ДАД – $88,4 \pm 4,3$ и $79,0 \pm 3,7$ мм рт.ст. соответственно. Учащение ритма сердца не отмечалось в течение всего периода наблюдения: до лечения ЧСС составляла $70,4 \pm 7,0$ ударов в минуту,

после лечения – $70,7 \pm 5,6$. Кроме того, при анализе результатов ЭКГ исследования пациентов основной и контрольной групп каких-либо значимых изменений на фоне проводимой терапии выявлено не было. Также в результате настоящего наблюдения установлено, что на фоне лечения S-Амлодипина в течение 90 дней уровень креатинина в крови практически не изменился: до лечения – $79,6$ мкмоль/л, после лечения – и $75,8$ мкмоль/л. Не выявлено изменения показателей липидного и углеводного обменов при лечении S-Амлодипина: уровень общего холестерина до лечения составил $4,11$ ммоль/л, после лечения – $4,01$ ммоль/л; уровень сахара в крови до лечения – $4,7$ ммоль/л, после лечения – $4,7$ ммоль/л. Фармакокинетические методы исследования показали, что при приеме препарата S-Амлодипина однократно в сутки в дозе 2,5 мг в крови создается максимальная равновесная концентрация сопоставимая с максимальной равновесной концентрацией полученной при приеме амлодипина в дозе 5 мг однократно

Выводы

Результаты наблюдения позволяют сделать вывод, что у больных мягкой и умеренной АГ S-Амлодипин надежно контролирует уровень АД в течение суток, достоверно снижает среднесуточные показатели САД и ДАД, не влияет на динамику ЧСС, тем самым предотвращая риск развития сосудистых катастроф. Кроме того, терапия S-Амлодипин не влияет на метаболизм сахара и общего холестерина, уровень креатинина в крови.

Анализ приверженности пациентов к назначаемой врачами фармакотерапии стабильной стенокардии

И.В. Чембарцева, И.М. Раздорская, К.В. Данилова

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко, Воронеж

Одной из актуальных медико-социальных проблем XXI века является ишемическая болезнь сердца, в частности стабильная стенокардия, как ее основная хроническая форма, составляющая 54%. Ведущее место в лечении данной патологии, помимо воздействия на факторы риска и образ жизни больного, занимает лекарственная терапия. Важным аспектом фармакотерапии стабильной стенокардии является индивидуальный подход в назначении лекарственных препаратов для наибольшей удовлетворенности лечением.

Цель. Анализ соответствия структуры потребления пациентами антиангинальных и антиишемических средств фактическим назначениям врачей.

Материалы и методы

Объектом исследования явились анкеты для врачей и пациентов, разработанные на кафедре «Организации фармацевтического дела и технологии лекарств» ВГМА им.Н.Н.Бурденко. Анкеты для врачей содержали вопросы об особенностях проведения терапии стабильной стенокардии; анкеты для па-

циентов – вопросы об особенностях использования антиангинальных и антиишемических препаратов. Всего было опрошено 18 врачей – специалистов, 12 из которых являются врачами первой и высшей категорий. В опросе также участвовали 78 пациентов, проходивших лечение в медсанчасти ОАО СГОК г.Старый Оскол в период 2009-2010 гг.

Результаты и их обсуждение

По данным результатов опроса врачей выделены классы препаратов, применяемые для лечения стабильной стенокардии. Причем установлено, что назначаемое лечение соответствует современным Российским рекомендациям ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» (2008). Так, среди антиангинальных препаратов преимущественно используется класс бета-адреноблокаторов – 27,8% в структуре назначения врачей; доля нитратов составила 22,3%, доля антагонистов кальция – 16,7%, миокардиальные цитопротекторы реже фигурировали среди ответов врачей – 5,5%. В группе лекарственных препаратов, улучшаю-

щих прогноз заболевания, лидируют ингибиторы АПФ – их доля в общей структуре назначения 16,7%. Меньшую долю занимают антиагреганты и гиполипидемические средства – по 5,5%.

Анализ доли различных классов лекарственных препаратов для лечения стабильной стенокардии в общей структуре потребления показал, что основу составляют нитраты и нитратоподобные средства – 17,9%, доля бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция – 15,4% и 12,8% соответственно. Среди препаратов, улучшающих прогноз больных стабильной стенокардией, пациенты предпочитают использовать группу антиагрегантов, ее доля в общей структуре потребления – 15,4%, несколько меньшую приверженность в лечении больные проявляют в отношении ИАПФ и гиполипидемических средств – 10,3% и 2,5%. Необходимо отметить наличие в структуре потребления антиаритмических препаратов и препаратов антагонистов кальция – 10,3%, 15,4% соответственно.

Таким образом, представленная общая структура потребления лекарствен-

ных препаратов для лечения стабильной стенокардии имеет некоторые отличия от структуры назначения врачей в отношении используемых классов препаратов. Сложившаяся ситуация позволяет судить о недостаточно высокой комплаентности больных назначениям врачей и о предпочтении самостоятельного выбора групп препаратов, который, возможно, обусловлен как желаемым для больных быстро проявляющимся эффектом (группа нитратов), собственным мнением, а также уровнем доходов.

Выводы

Назначаемая фармакотерапия соответствует современным рекомендациям по лечению стабильной стенокардии, однако специалистам медицинского и фармацевтического профиля следует повысить степень информированности пациентов об особенностях проводимой терапии, возможных противопоказаниях и побочных эффектах, что будет способствовать повышению комплаентности пациентов назначаемой терапии и как следствие, увеличит эффект лечения.

DDD-технологии и анализ использования антимикробных препаратов-генериков в многопрофильном стационаре

Ю.Н.Чернов, С.А.Батищев, В.П.Логунов, Н.Ю.Гончарова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

В структуре расходов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) доля финансовых затрат на приобретение антимикробных препаратов (АМП) составляет от 25% до 60% (Ушкалова Е.А., 2001). Нерациональное использование антибиотиков проявляется нередко избыточным потреблением АМП с приобретением сравнительно недорогих генериков. Клинико-экономический анализ (АВС-, DDD-анализ), включающий комплексную оценку использования препаратов, позволяет выявить недостатки в лекарственном обеспечении в ЛПУ. При этом использование DDD-метода ориентирует на более рациональное применение лекарственных средств с возможностью приобретения высококачественных препаратов и уменьшения финансовых вложений на лекарственные средства сомнительного качества (Габбасова Л.А. и соавт., 2008).

Цель. Обосновать пути оптимизации потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре с применением клинико-экономического и фармакоэпидемиологического анализа на этапах приобретения и использования антибиотиков.

Материал и методы

Исследование проводилось в многопрофильном стационаре НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», который развернут на 610 коек, из которых 255 коек терапевтического профиля, 355 коек – хирургического профиля. В стационаре имеются хирургические отделения (урологическое, колопроктологическое, гинекологическое, нейрохирургическое, онкологическое, оториноларингологическое, офтальмологическое, отделение сосудистой хирургии, травматологическое, отделение хирургической инфекции,) и отделения терапевтического профиля (гастроэнтерологическое, кардиологическое, неврологическое, пульмонологическое, ревматологическое, терапевтическое).

Анализ финансовых затрат на закупку АМП за три последовательных года (2006 г., 2007 г., 2008 г.) проводился с использованием АВС-анализа. Стоимость препаратов определялась по ценам на момент их приобретения, далее определялась сумма затрат за каждый анализируемый год. Анализ потребле-

ния АМП проводился по классам антибактериальных препаратов в соответствии с классификацией по химической структуре, по международным непатентованным наименованиям (МНН) и торговым названиям. Технология выполнения АВС-анализа состояла в ранжировании выбранных позиций по уровню затрат от наибольших к наименьшим затратам, для чего использовалась программа «Фармакоэкономический анализ движения лекарственных средств в ЛПУ», разработанная на кафедре клинической фармакологии ВГМА (свидетельство № 2006613701, Реестре программ для ЭВМ).

Фармакоэпидемиологический анализ включал использование АТС/DDD методологии с исследованием данных за 2006-2008 гг. В качестве единицы измерения использовалось количество граммов активного вещества, с учетом пути введения препарата (per os, парентерально). В исследовании проводили расчет потребления единиц DDD каждого АМП по МНН за три года. Кроме того, отдельно определяли потребление единиц DDD для генериков основных АМП (цефалоспорины, карбапенемы, пенициллины, фторхинолоны).

Результаты и их обсуждение

АВС-анализ позволил определить распределение финансовых затрат в ЛПУ на приобретение АМП. Все три года наиболее затратной группой были цефалоспорины, на долю которых из всей суммы расходов на АМП в 2006 г. приходилось 67,8% расходов, в 2007 г. – 40%, в 2008 г. – 41,1%. На втором месте в структуре затрат на АМП были пенициллины, уровень потребления которых за 2006 – 2008 гг. вырос в 2,5 раз, преи-

мущественно за счет приобретения ингибиторзащищенных препаратов. На третьем месте по объему финансовых затрат находились фторхинолоны, расходы на которые в течение всех трех лет оставались стабильными, составляя около 5–5,8%.

АВС-анализ показал увеличение потребления карбапенемов за три года в 3 раза, ванкомицина – в 4,6 раз, при ограниченном использовании тетрациклинов (0,02-0,05%) и аминогликозидов (1,2-1,5%).

По данным анализа закупок АМП по МНН отмечено изменение финансовых затрат на отдельные препараты за период с 2006 по 2008 гг. Так, в группе цефалоспоринов выявлено снижение расходов на цефотаксим в 2 раза, цефазолин – в 4 раза, цефтазидим – в 1,9 раза, при этом показатель DDD/100 койко-дней за три года наблюдения составил для цефотаксима 2,88 – 2,35, для цефазолина увеличился 0,8 до 1,48, для цефтазидима – вырос с 0,02 до 0,05.

При обеспечении на стабильно высоком уровне закупок препарата цефепим, его показатель DDD/100 койко-дней с 2006 по 2008 г. увеличился с 0,01 до 0,04, что также отражает тенденцию к увеличению потребления данных препаратов. Однако при детальном изучении структурыкупаемых препаратов отмечено сокращение приобретения оригинальных препаратов. В 2007 цефотаксим (клафоран) имел показатель DDD/100 койко-дней – 0,96, в 2008 г. приобретались исключительно генерики Российских производителей.

Цефтазидим в 2007 г. приобретался в качестве оригинального препарата (фортум), его показатель DDD/100 койко-дней был низким – 0,02. В 2008 г. цефтазидим закупался только по генериче-

ским названиям с увеличением показателя DDD/100 койко-дней до 0,04.

Несмотря на то, что в течение трех лет доля расходов на пенициллины неуклонно повышались, в структуре потребляемых пенициллиновых АМП выявлено перераспределение затрат, что связано с приобретением ингибиторзащищенных пенициллинов (сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота) с 28,6% до 98,1%, при прекращении использования в 2008 г. ампициллина и сокращении расходов на амоксициллин до 1% от всего объема затрат на пенициллиновые антибиотики. Однако тенденция к преимущественному потреблению генериков среди ингибиторзащищенных пенициллинов сохранялась, поскольку закупались только сульфасин (Синтез АКО) и амоксиклав (Lek).

В структуре закупаемых фторхинолонов стабильно высокий уровень потребления сохранялся для ципрофлоксацина (40,6–53,6 %) и левофлоксацина (32,5–35,5 %), при минимальных расходах на пефлоксацин (4,8%), норфлоксацин (4,7%), гемифлоксацин (3,3%) и спарфлоксацин (1,3%). Полученные данные указывают на лидирующие позиции в приобретении фторхинолонов для препарата ципрофлоксацин, для которого показатель DDD/100 койко-дней для перорального приема составил 3,9-5,8.

За период 2006–2008 гг. изменилось потребление АМП группы макролидов. Если, в 2006 году структура заку-

пок была представлена препаратами всех трех поколений (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, азитромицин), то в 2008 г. приобретение макролидов было представлено антибиотиком 3-го поколения (азитромицин), доля которого в структуре закупок составила 96%.

Выводы

Динамика назначения АМП в многопрофильном стационаре с 2006 по 2008 гг. указывает на изменения в назначении препаратов. С одной стороны, в больнице сократилось использование устаревших препаратов (эритромицин, тетрациклины, ампициллин), с другой стороны, расширился спектр применяемых АМП за счет внедрения эффективных препаратов группы карбапенемов (меронем, тиенам), гликопептидов (ванкомицин), новых АМП (гемифлоксацин, фосфамицин). При этом за последние три года в стационаре отмечено снижение интенсивности потребления оригинальных препаратов при увеличении использования генериков.

Полученные данные отражают ситуацию, сходную для многих стационаров РФ, что требует мониторинга показателей антибиотикорезистентности, особенно для препаратов, где высокий уровень показателя DDD/100 койко-дней отмечается для лекарственных средств – генериков.

Изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных средств глибенкламида

И.Е.Шохин, Е.А.Малашенко

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Важнейшее значение для разработки и анализа лекарственных средств в твердых дозированных лекарственных формах имеет тест «Растворение», при помощи которого можно осуществлять контроль выбора оптимального состава лекарственной формы, оценивать поведение действующего вещества при проведении сравнительных исследований *in vitro*, контролировать изменения в процессе производства, определять качество готового препарата [1]. В то же время, для достоверной оценки биофармацевтических свойств воспроизведенных лекарственных средств проведение теста «Растворение» с определением количества высвободившегося активного ингредиента спустя определенный промежуток времени является недостаточным. Наиболее точно при оценке эквивалентности лекарственных средств *in vitro* биофармацевтические свойства отражает сравнение эквивалентности профилей растворения с определением количества высвободившегося активного ингредиента в нескольких временных точках, т.е. изучение сравнительной кинетики их растворения [2, 3].

Цель. Изучить сравнительную кинетику растворения воспроизведенных лекарственных средств глибенкламида.

Материалы и методы

Для изучения сравнительной кинетики растворения были выбраны пре-

параты глибенкламида в таблетках по 5 мг, зарегистрированные к медицинскому применению в Российской Федерации и широко представленные на фармацевтическом рынке: глибенкламид (производитель ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), взятый в качестве исследуемого препарата и глибенкламид (производитель ОАО «Мосхимфармпрепараты» им Н.А. Семашко), взятый в качестве препарата сравнения.

На основании серии экспериментов были подобраны оптимальные условия проведения испытания. Изучение сравнительной кинетики растворения проводили на приборе Ertweka DT600 (Германия), тип аппарата «Вращающаяся корзинка», скорость вращения корзинки – 100 об/мин, среда растворения – боратный буферный раствор pH 8,4, объем среды растворения – 500 мл, температура – 37°C. Последовательный отбор проб проводился через 10, 15, 20, 30, 45 мин по 3,8 мл, причем такой же объем среды растворения восполняли для сохранения объема. Полученные пробы охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента».

Содержание активного ингредиента определяли на UV-Vis спектрофотометре Agilent 8453. Оптическую плотность измеряли при длине волны 201 нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующий буферный раствор.

Для каждого препарата проводили 6

параллельных исследований для получения статистически достоверных результатов. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета Microsoft Excel. Сравнительную оценку эквивалентности кинетики растворения осуществляли путем расчета фактора сходимости. Для каждой временной точки проводили расчет стандартных отклонений.

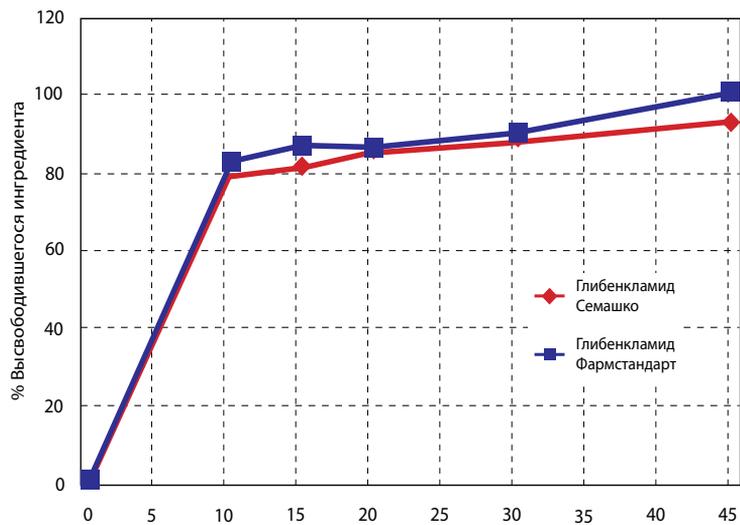


Рис. Профили высвобождения глибенкламида из исследуемых лекарственных средств

Результаты и их обсуждение

По результатам статистической обработки ни одно из значений стандартных отклонений не превышало 10% для каждой временной точки, что говорит о достоверности результатов исследования. Профили высвобождения действующего вещества из исследуемого препарата и препарата сравнения, приведенные на рисунке, статистически достоверно не различаются. Значение фактора сходимости ($f_2=54$) укладывается в допустимый диапазон значений (50-100), что свидетельствует об эквивалентности профилей растворения.

Выводы

В проведенном исследовании сравнительной кинетики растворения лекарственных средств глибенкламида доказана эквивалентность профилей растворения воспроизведенного препарата и препарата сравнения.

Список литературы

1. WHO Technical Report Series 937. – WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2006.
2. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» / Под ред. *В.Г. Кукеса, В.П. Фисенко. М.*, 2008. С. 34.
3. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1997.

Биотехнологическая компания Генериум – бизнес по науке

А.М.Шустер, И.В.Мягких

ЗАО «Генериум», Москва

Мировой рынок препаратов терапевтических белков в мире стремительно развивается и по прогнозам в 2010 году достигнет 100 миллиардов долларов США. В России такие препараты практически не производятся, а потребность в них составляет до 12 миллиардов рублей и удовлетворяется в основном за счет закупок по импорту. В силу сложности технологии получения стоимость разработки и производства этих препаратов очень велика. Развитые западные страны всеми силами способствуют их разработке посредством льгот, финансирования и гарантий, и Россия не может здесь быть исключением.

Исторически, все биотехнологические исследования в России были сконцентрированы в государственных научных учреждениях, что приводило к постоянным проблемам на стадиях внедрения готовых разработок в промышленность. Тем не менее, есть прекрасные примеры сотрудничества науки и бизнеса.

В 2002 году Институт биоорганической химии и ЗАО «Мастерклон» совместно разработали технологию получения гормона роста человека и в 2005 году Мастерклон стал первым в России производителем субстанции соматропина, генноинженерного гормона роста человека. Из субстанции соматропина на заводе Уфа-ВИТА компании Фармстандарт в 2007 году было налажено производство готовой лекарственной формы «Растан». В ходе клинических испытаний в ведущих клинических центрах России этот препарат показал высокую эффективность и безопасность при лечении дефицитных по гормону роста состояний.

В конце 2005 года результатом совместных усилий стала регистрация субстанции филграстима, применяемого для лечения последствий химиотерапии рака. После успешного завершения клинических испытаний готовой лекарственной формы филграстима, произведенной на заводе Уфа-ВИТА, в 2008

году была получена лицензия на производство препарата «Нейпомакс». Вывод на рынок в 2009 году фактора свертывания крови VII под торговой маркой Коагил подтвердил успешность данного сотрудничества, но, кроме того, поставил новые задачи, которые должна решать вновь образованная компания Генериум. А именно, создание самостоятельного биотехнологического производственного предприятия полного цикла (от культивирования продуцентов до готовой лекарственной формы) с мощностью достаточной для удовлетворения в полном объеме потребности населения страны в производимых лекарственных препаратах. Общая площадь создаваемых только на первом этапе производственных площадей отвечающих требованиям GMP – свыше 4 тыс. кв. м. Срок завершения строительства – октябрь 2010 года. Уже в 2011-2012 годах компания будет выпускать 8-10 препаратов с общим объемом продаж в 5-7 млрд. рублей.

Совместно с компанией Фармстандарт продолжается создание научно-производственного биотехнологического центра общей площадью 4,5 тыс. кв. м. В научном центре будут проводиться работы по созданию новых и дженериковых генно-инженерных препаратов на основе современных технологий. Одним из основных направлений станет получение рекомбинантных терапевтических антител.

В состав проекта включено строительство жилого комплекса общей площадью более 10 тыс. кв. м. с необходимой инфраструктурой: малоэтажные жилые дома, детский сад, культурно-досуговый центр и спортивный комплекс. Срок завершения строительства – конец 2010 года.

Результатом усилий вовлеченных в совместный проект компаний должно стать полноценное обеспечение российского здравоохранения современными генноинженерными препаратами.

Исследование фармакокинетики первого отечественного бета-адреноблокатора с альфа1-адреноблокирующим эффектом Альбетор® -1%-го раствора для внутривенного введения у больных с артериальной гипертензией 11 ст.

В.Г.Кукес, С.А.Беляева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Цель: оценить фармакокинетические параметры при однократном внутривенном введении испытуемым препарата Альбетор® в дозе 40 мг в виде 1%-ого раствора у больных с артериальной гипертензией 11 степени.

Материалы и методы

Было обследовано 17 больных с артериальной гипертензией 11 степени в возрасте от 20 до 60 лет, из них мужчин – 11(65%), женщин – 6 (35%). Больным вводился Альбетор® -1%-ый раствор для внутривенного введения - однократно, внутривенно в дозе 40 мг. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 часов после приема. После центрифугирования при 14 тыс. об/мин отбирали плазму, замораживали и хранили до анализа при температуре -200С.

Метод количественного анализа. Для определения неизмененного проксодолола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система «GILSON». Колонка Phenomenex

(LUNA)C18, 5 мкм (250x4,6 мм). Элюент – 25% ацетонитрила / 75% раствор следующего состава: 176 мг пентилсульфоната натрия (в качестве противоиона) на 1 л дистиллированной воды, доведенный до pH 3 фосфорной кислотой. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор Rheodyne, петля) – 50 мкл. УФ-детектор при длине волны 272 нм. Время выхода проксодолола из хроматографической колонки – 6.5 мин (см. приложение).

Методика извлечения препарата. К 500 мкл плазмы крови добавляли 100 мкл 2,5н NaOH, экстрагировали препарат 4 мл хлороформа при активном встряхивании. После центрифугирования органический слой отделяли и упаривали досуха под током азота. Остаток растворяли при встряхивании в 100 мкл раствора пентилсульфоната натрия (pH 3), 50 мкл вводили в хроматографическую колонку. Извлечение проксодолола из плазмы составило 80%. Предел обнаружения – 0,05 мкг/мл.

Концентрацию препарата в плазме крови рассчитывали с помощью абсолютной калибровки с использованием хроматографической интегрирующей

системы МультиХром. Калибровка линейна в диапазоне 0,05-5 мкг/мл (см. приложение).

Полученный калибровочный график описывается линейным уравнением вида $Y(\text{мкг/мл Св}) = aX + b$, где $a = 8,909$; $b = 6.277$; $r = 0,999$.

Фармакокинетические параметры рассчитывали на РС Пентиум 133 с использованием программы «M-IND», статистическая обработка данных проведена с использованием «Excel», графика – «SigmaPlot».

Результаты

По полученным концентрационным кривым рассчитаны основные фармакокинетические параметры, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию препарата Альбетор® – 1%-й раствор для внутривенного введения. C_0 – 249,78 мкг/мл, MRT – 1,56 часов, $AUC_{0-\infty}$

– 55,9 мкг/мл/час, $T_{1/2}$ – 4,1 час, Cl – 0,98 л/час, $k_{эл}$ – 0,231 час⁻¹, V_{ss} – 1,1 л. Обращает на себя внимание, что при внутривенном введении резкое падение концентрации наблюдается в первые 30 минут: 249 мкг/мл (C_0) – 28,18 мкг/мл ($C_{15 \text{ мин}}$) – 3,5 мкг/мл ($C_{30 \text{ мин}}$). Далее, происходит более медленное уменьшение концентрации препарата, вплоть до 8 часов (0,43 мкг/мл ($C_{8 \text{ ч}}$)).

Заключение: Проведенное на людях исследование фармакокинетики проксодолола показало, что при внутривенном введении в крови в первые 30 минут наблюдаются высокие концентрации неизмененного препарата. За этот промежуток времени наблюдается резкое снижение концентрации неизмененного проксодолола. Период полуэлиминации препарата из кровяного русла составил 4,1 часа (константа элиминации – 0,23 час⁻¹), клиренс – 0,98 л/ч, стационарный объем распределения – 1,1 л.

Фармакокинетика и биодоступность первого отечественного альфа-бета-адреноблокатора пролонгированного действия Альбетора у больных с артериальной гипертензией 11 ст.

В.Г.Кукес, С.А.Беляева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Цель: оценить фармакокинетику и фармакодинамику пролонгированной формы альфа-бета-адреноблокатора Альбетор у больных с артериальной гипертензией 11 степени.

Материалы и методы

Было обследовано 17 больных с артериальной гипертензией 11 степени в возрасте от 20 до 60 лет, из них мужчин – 11(65%), женщин – 6 (35%). Больным вводился Альбетор® -1%-ый раствор для внутривенного введения - однократно, внутривенно в дозе 40 мг. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 часов после приема. Затем эти же больные получали Альбетор®Лонг (табл. 120 мг, пролонгированная форма) – однократно, внутривенно в дозе 120 мг. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локтевого катетера до применения препарата (нулевая проба) и спустя 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 часов после приема. Больные продолжали прием Альбетор®Лонг (табл. 120 мг, пролонгированная форма) – однократно, внутривенно в дозе 120 мг ежедневно через 24 ч в течение 5-ти дней. Пробы крови в объеме 5 мл отбирали из локте-

вого катетера до применения препарата (нулевая проба) и через 4 ч после каждого приема в течение 5-ти дней. После центрифугирования при 14 тыс. об/мин отбирали плазму, замораживали и хранили до анализа при температуре -20°C.

Метод количественного анализа. Для определения неизмененного проксодолола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система «GILSON». Колонка Phenomenex (LUNA)_{C₁₈}, 5 мкм (250x4,6 мм). Элюент – 25% ацетонитрила / 75% раствор следующего состава: 176 мг пентилсульфоната натрия (в качестве противоиона) на 1 л дистиллированной воды, доведенный до pH 3 фосфорной кислотой. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы (инжектор Rheodyne, петля) – 50 мкл. УФ-детектор при длине волны 272 нм. Время выхода проксодолола из хроматографической колонки – 6.5 мин (см. приложение).

Методика извлечения препарата. К 500 мкл плазмы крови добавляли 100 мкл 2,5н NaOH, экстрагировали препарат 4 мл хлороформа при активном встряхивании. После центрифугирования органический слой отделяли и упаривали досуха под током азота. Остаток растворяли при встряхивании в 100 мкл

раствора пентилсульфоната натрия (рН 3), 50 мкл вводили в хроматографическую колонку. Извлечение проксодолола из плазмы составило 80%. Предел обнаружения – 0,05 мкг/мл.

Концентрацию препарата в плазме крови рассчитывали с помощью абсолютной калибровки с использованием хроматографической интегрирующей системы МультиХром. Калибровка линейна в диапазоне 0,05-5 мкг/мл. Полученный калибровочный график описывается линейным уравнением вида $Y(\text{мкг/мл } Cв) = aX + b$, где $a = 8.909$; $b = 6.277$; $r = 0,999$.

Фармакокинетические параметры рассчитывали на PC Пентиум 133 с использованием программы «M-IND», статистическая обработка данных проведена с использованием «Excel», графика – «SigmaPlot».

Результаты

По полученным концентрационным кривым рассчитаны основные фармакокинетические параметры, отражающие степень, скорость всасывания и элиминацию пролонгированной формы Альбетор®Лонг табл. 120 мг: $C_{\text{макс}}$ – 0,38 мкг/мл, $T_{\text{макс}}$ – 3,6 часов, MRT – 8,5 часов, AUC – 3,54 мкг/мл/час, $T_{1/2}$ – 5,1 час, Cl – 35,3 л/час, $k_{\text{эл}}$ – 0,160 час⁻¹, V_d – 245 л. Фармакокинетические параметры препарата Альбетор® -1%-й раствор для внутривенного введения. C_0 – 272,4 мкг/мл, MRT – 1,5 часов, AUC – 54,7 мкг/мл/час, $T_{1/2}$ – 4,2 час, Cl – 0,8 л/час, $k_{\text{эл}}$ – 0,242 час⁻¹, V_{ss} – 1,1 л.

Обращает на себя внимание, что при внутривенном введении наблюдалось резкое падение концентрации препарата в крови в первые 30 минут. Далее, происходило медленное уменьшение кон-

центрации препарата, вплоть до 8 часов. Абсолютная биодоступность пролонгированной лекарственной формы проксодолола составила 2,2%, т.е. наблюдаем чрезвычайно низкую биодоступность препарата при применении пролонгированной лекарственной формы.

Необходимо заметить, что ранее, при исследовании биодоступности проксодолола у животных при пероральном введении таблеток (40 мг) авторы работы также отмечали чрезвычайно низкую биодоступность препарата (3%).

Такая картина связана, по всей видимости, с высокой степенью метаболизма препарата за счет эффекта первого прохождения через печень при пероральном применении препарата. При многократном (5-ти дневном) применении таблеток Альбетор®Лонг не происходило достоверного увеличения концентрации неизмененного препарата в крови (перед очередным приемом через 24 неизмененный проксодолол в крови не обнаруживался).

Выводы

Проведенное на людях исследование биодоступности проксодолола показало, что:

- 1) при внутривенном введении в крови в первые 30 минут наблюдаются высокие концентрации неизмененного препарата;
- 2) при пероральном применении таблеток Альбетор®Лонг наблюдается низкая биодоступность (2,2%), связанная, вероятно, с высокой степенью метаболизма за счет эффекта первого прохождения через печень,
- 3) при многократном пятидневном применении таблеток Альбетор®Лонг не наблюдается повышение концентрации неизмененного проксодолола в крови.

Application of generics in clinical practice

Now, pharmacotherapy should be not only as much as possible effective and safe, but also economically proved. Generics, being reproduced drugs, is always cheaper than original drugs. However their application in clinical practice is proved only in the event that their profile of efficiency and safety is comparable to original drugs. In short messages results of researches on pharmacokinetics and therapeutic equivalence are presented. In many works are presented pharmacoeconomics and pharmacoepidemiologies application analyses of generics at patients with various diseases, including antimicrobial drugs. In some works the problem of adherence of the patient to application of generics is discussed. Results of the presented researches will promote optimisation application of generics in clinical practice.

Keywords: generics, therapeutic equivalence, pharmacoeconomics, pharmacoepidemiologies.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Биомедицина» публикует статьи обзорного, экспериментального и учебно-методического плана, не публиковавшиеся ранее в других изданиях. В приоритетном порядке печатаются статьи, посвящённые биологическому, математическому и комплексному моделированию. Принимаются рукописи, касающиеся доклинических и клинических испытаний лекарственных препаратов; выполненных на классических и альтернативных биологических объектах. Особое внимание уделяется вопросам генетической, микробиологической, экологической стандартизации лабораторных животных в соответствии с рекомендациями GLP и российскими нормативами. Публикуются работы по внедрению в лабораторную практику новых видов, представляющих ценность для биомедицинских исследований в качестве тест-систем, биологических объектов, моделирующих патологические состояния человека, продуцентов вакцин и сывороток клеточных культур, органов и тканей для ксенотрансплантации. Рассматриваются проблемы обеспечения репрезентативности, воспроизводимости и экстраполяции на человека данных, полученных в биомедицинских экспериментах на животных. Значительное место отводится статьям по разработке и внедрению новых биомедицинских технологий.

Рубрикация журнала

1. Обзоры
2. Оригинальные статьи
3. Краткие сообщения
4. Практикум
5. Нормативные документы

В рубрике «Обзоры» публикуются обзоры научной литературы, по темам, соответствующим профилю журнала, методологические статьи (максимальный объём рукописи – до 12 стр., максимальное количество ссылок – до 35).

В рубрике «Оригинальные статьи» печатаются труды, отражающие результаты завершённых исследований (до 10 стр., до 25 ссылок).

В «Кратких сообщениях» приводятся завершённые фрагменты работ, представляющие самостоятельный интерес (до 4 стр., до 15 ссылок).

«Практикум» – учебно-методический раздел, где помещаются описания используемых в биомедицине методик, новых технологий (до 6 стр., до 10 ссылок).

В разделе «Нормативные документы» печатаются правила обращения с лабораторными животными, отечественные и международные законодательные акты, регламентирующие использование биомоделей в экспериментах (до 3 стр.).

Общие требования к оформлению

Статью следует представлять в двух экземплярах с электронной версией текста, набранным в программе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, кегль 12 на одной стороне листа с интервалом 1 между строками и полями 2,5 см со всех сторон. Латинские названия видов должны быть выделены курсивом.

На первой странице следует указать: 1) предполагаемую рубрику журнала, 2) название статьи, 3) инициалы и фамилии авторов, 4) учреждения, в которых была проведена работа, город или населённый пункт. На той же странице печатается реферат (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 6 слов). В конце статьи приводится список цитированной литературы.

туры (см. «Список литературы») и ставятся собственноручные подписи всех авторов рукописи. Нумерация страниц – сверху по центру (на первой странице её номер не проставляется).

На отдельных листах печатаются таблицы, иллюстративный материал, подписи к рисункам, а также – реферат и ключевые слова на английском языке. К рукописи прилагают сопроводительное письмо от учреждения, направившего работу и на отдельном листе – фамилию, имя, отчество автора, осуществляющего связь с редакцией, его почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

Статьи, написанные по результатам экспериментальных исследований, должны (если это возможно) строиться по схеме: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список литературы». Для работ, предназначенных для рубрики «Краткие сообщения» раздел «Обсуждение результатов» необязателен, а количество литературных ссылок должно быть минимальным. Форма изложения обзорных и теоретических статей – свободная.

Статьи, описывающие исследования, выполненные на экспериментальных животных или альтернативных биологических объектах, в разделе «Материалы и методы» должны содержать следующую информацию: организм, орган, ткань, клеточная культура, микробная культура, субклеточный, молекулярный уровень экспериментальных объектов. В тех работах, где были использованы лабораторные животные, следует указать: 1 – **биологический вид**; 2 – **пол**; 3 – **возраст** или массу животного; 4 – **генетический статус**: инбредные линии, популяции нелинейных животных гибриды, генетически модифицированные организмы (трансгенные, нокаутные); 5 – **источник**, откуда получены животные; 6 – **микробиологический статус**: гнотобиоты; SPF; конвенциональные; 7 – **условия содержания**: виварий, изолятор, барьерная система, тип клеток, плотность посадки животных, корм.

Статистическая обработка результатов и таблицы

Таблицы должны содержать только обобщённые и статистически обработанные материалы исследования. Следует указать метод обработки результатов и необходимые для расчётов исходные данные. Информация, представленная в таблицах, не должна повторяться в тексте статьи. Таблицы должны быть пронумерованы и озаглавлены. Они печатаются на отдельных листах, а в тексте в круглых скобках дается ссылка на них, например: (табл. 1).

Иллюстративный материал

Рисунки не должны дублировать материалы таблиц. Все обозначения на них необходимо сопровождать пояснениями в подписи к рисунку. Иллюстрации следует пронумеровать в порядке их упоминания в тексте. На обороте каждого рисунка или фотографии должны быть указаны (карандашом) фамилии авторов, название статьи, номер рисунка, «верх». Подписи к рисункам даются общим списком на отдельной странице. Для микрофотографий полагается указать способ фиксации образцов и увеличение. На полях рукописи следует проставить (карандашом) номера таблиц и рисунков напротив тех мест в тексте, где желательно их поместить. Требования к иллюстрациям на дискетах или компакт-дисках: а) чёрно-белая графика – разрешение: не менее 600 точек на дюйм, формат: EPS или TIFF, б) полутоновые и цветные изображения – разрешение не менее 300 точек на дюйм, формат EPS или TIFF, в) диаграммы и графики (векторные изображения) представляются в собственном формате программы Adobe Illustrator, FreeHand или CorelDraw или в формате EPS с приложением исходных (табличных) данных, по которым построены графики/диаграммы.

Сокращения

Помимо общепринятых, допускается использование не более 3 сокращений терминов, с обязательным указанием полного названия (в скобках) при первом упоминании в тексте.

Список литературы

Цитируемая в статье литература приводится общим списком в конце статьи в **алфавитном порядке** (вначале - на русском, затем - на иностранных языках). Ссылки на цитируемую литературу в тексте статьи отмечаются порядковым номером работы в списке литературы, заключённым в квадратные скобки. Фамилии иностранных авторов указываются (если это необходимо) в тексте на русском языке, при первом упоминании приводится их написание на языке оригинала в круглых скобках.

В списки литературы приводятся:

для книг: фамилии и инициалы всех авторов, название, место издания, название издательства, год издания, цитируемые страницы, либо общее количество страниц в книге (если текст статьи содержит несколько ссылок на данную книгу).

Пример:

1. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. – М.-Воронеж: ИСТОКИ, 2004. 232 с.

для главы (статьи) в книге: фамилии и инициалы авторов главы, название главы, название книги, фамилии и инициалы редакторов, место издания, название издательства, год издания, первая и последняя страницы главы.

Пример:

2. Авербах М.М., Мороз А.М. Естественная резистентность к туберкулезу и некоторые вопросы иммуногенетики. / В кн.: Иммунология и иммунопатология туберкулеза. – М.: Медицина, с. 106-116, 1976.

для статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов, название статьи, наименование журнала, год, том (выпуск), номер, первая и последняя страницы статьи.

Пример:

3. Каркищенко Н.Н. Концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины // Биомедицина, 2005. № 1. С. 5-17.

для сайта: ссылка на страницу в Интернете.

Пример:

<http://www.nih.gov/science/models/mouse/knockout/index.html>

Корректурa

Рукописи, не отвечающие перечисленным правилам, не рассматриваются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право принимать решение о публикации рукописи, производить редакционные изменения и сокращения, стилистическую правку, а также переносить статью в другую рубрику или номер журнала. Все рукописи направляются на внешнее рецензирование. За публикацию статей плата не взимается и гонорар не выплачивается.

После опубликования статьи авторам высылается бесплатно 1 экземпляр журнала.

Рукописи направлять по адресу:

143332 Московская обл., Красногорский р-н, п/о Отрадное, пос. Светлые Горы, НЦБМТ РАМН, редакция журнала «Биомедицина».

Электронный адрес НЦБМТ РАМН: matveyenkoel@mail.ru

Телефон редакции: 561-52-64.